



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Klinikum rechts der Isar

**Klinischer Verlauf und Prognose des triple-negativen (TNBC) und
medullären (MDBC) Mammakarzinoms — eine retrospektive Kohortenanalyse**

Marie Isabel Schaller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Florian Bassermann
2. apl. Prof. Dr. Vanadin R. Seifert-Klauss

Die Dissertation wurde am 14.07.2017 bei der
Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 12.12.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Prognosefaktoren	4
1.1.1	Hormonrezeptor- und HER2-Status	4
1.1.2	Alter bei Diagnose	5
1.1.3	Staging (TNM-Klassifikation)	5
1.1.4	Grading	6
1.1.5	Tumormorphologie	6
1.1.6	BRCA-Keimbahnmutationen	7
1.1.7	Positive Familienanamnese	8
1.2	Therapieoptionen	8
1.2.1	Chirurgische Tumorresektion	8
1.2.2	Chemotherapie	9
1.2.3	Endokrine Therapie	10
1.2.4	Radiotherapie	10
1.2.5	Therapie bei Rezidiven und Fernmetastasen	10
1.2.6	Palliative Therapie	11
2	Zielsetzung	4
3	Material und Methode	13
3.1	Kollektiv	13
3.1.1	Fallauswahl	13
3.1.2	Datenauswahl	14
3.2	Statistische Auswertung	16
4	Ergebnisse	17
4.1	Gesamtkollektiv	17
4.2	TNBC / MDBC: Ermittlung von Prävalenz und Koprävalenz	17
4.3	Verteilung der Prognosefaktoren	19
4.3.1	Alter bei Diagnose	19
4.3.2	Staging nach TNM-Klassifikation	22
4.3.3	Grading	25
4.4	TNBC / MDBC: Bestimmung des relativen Risikos (RR) bei positiver Familienanamnese	26
4.4.1	Familienanamnese	26
4.4.2	Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM)	27
4.4.3	Familienanamnese auf Seiten des Vaters (FaV)	30
4.4.4	Familienanamnese auf Seiten der Kinder und Geschwister (FaKG)	31
4.5	TNBC / MDBC: Bestimmung der Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsfrequenzen, Disease-Free Survival und Gesamtüberleben	32
4.5.1	Lokalrezidivfrequenzen	32
4.5.2	Fernmetastasierungsfrequenzen	33
4.5.3	Disease-Free Survival (DFS)	35
4.5.4	Gesamtüberleben	36
4.6	TNBC / MDBC: Bestimmung der BRCA-Keimbahnmutationsfrequenzen	42
4.6.1	BRCA1- und/oder BRCA2-Keimbahnmutation	42
4.6.2	BRCA1-Keimbahnmutation	43
4.6.3	BRCA2-Keimbahnmutation	44
4.7	Bearbeitung der Nullhypothesen	46
4.7.1	Nullhypothese 1: „Eine BRCA-Keimbahnmutation erhöht die Rezidivrate bei TNBC oder MDBC nicht.“	46
4.7.2	Nullhypothese 2: „Eine BRCA-Keimbahnmutation verkürzt das Disease-Free Survival (DFS) bei TNBC oder MDBC nicht.“	47

4.7.3	Nullhypothese 3: „Eine BRCA-Keimbahnmutation vermindert die Gesamtüberlebensrate bei TNBC oder MDBC nicht.“	48
4.7.4	Nullhypothese 4: „Chemotherapie senkt die Rezidivrate bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“	52
4.7.5	Nullhypothese 5: „Chemotherapie verlängert das Disease-Free Survival bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“	54
4.7.6	Nullhypothese 6: „Chemotherapie vergrößert die Gesamtüberlebensrate bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“	56
5	Diskussion.....	59
6	Konklusion.....	70
7	Zusammenfassung der Studie	71
8	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	72
9	Tabellenverzeichnis	76
10	Abbildungsverzeichnis	79
11	Literaturverzeichnis	80

1 Einleitung

Der Ausdruck „Brustkrebs“ bezeichnet die heterogene Familie der Mammakarzinome und die weltweit am häufigsten diagnostizierte Krebsform der Frau. Trotz fortschrittlicher Screening- und Therapiemethoden stellen diese Erkrankungen nach wie vor eine Hauptursache für weibliche Sterblichkeit im mittleren Alter dar [1-4]. In Deutschland beträgt die Inzidenz jährlich rund 70 000 Neuerkrankungen bei einem durchschnittlichen 5-Jahres-Überleben von 87% [5]. Etwa jede vierte Patientin wird vor dem 55. Lebensjahr diagnostiziert. Jede zehnte Betroffene ist unter 45 Jahre alt. Brustkrebs tritt damit im Vergleich zu anderen Karzinomtypen in vergleichsweise jungen Jahren auf [6]. Fortschritt der Erkrankung und Alter bei Diagnose gelten als prognostische Faktoren. Molekulare, histopathologische und klinische Charakteristika prägen das individuelle Erscheinungsbild [2].

1.1 Prognosefaktoren

1.1.1 Hormonrezeptor- und HER2-Status

Mammakarzinome werden in der Regel multidisziplinär unter dem Einsatz von Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie behandelt. Entscheidend für Therapieauswahl und Prognose ist mitunter der Hormonrezeptorstatus des Karzinoms [7, 8].

Hormonrezeptorpositive Tumoren weisen Östrogen (ER)-, Progesteron (PR)- oder Human epidermal growth factor 2 (HER2)-Rezeptoren auf. Diese sogenannten „nicht-triple-negativen“ Karzinome (NTNBC = non-triple-negative breast cancer) exprimieren mindestens einen dieser Rezeptoren [7].

Bei hormonrezeptornegativen Karzinomen, welche als „triple-negativ“ (TNBC = triple-negative breast cancer) bezeichnet werden, lässt sich immunhistochemisch keiner der genannten Rezeptoren therapie relevant nachweisen [9, 10]. Je nach Quelle gelten auch Karzinome mit <1% ER- bzw. PR-positiven Zellen und <10% HER2-positiven Zellen als triple-negativ [1, 2, 4].

TNBC machen 10-15% der Mammakarzinome aus und fallen durch aggressives und rapides Wachstum auf [11-15]. Besonders in den ersten fünf Jahren nach Diagnose gilt der

Hormonrezeptorstatus als prognosebestimmend [16]. Für TNBC-Patientinnen wird insgesamt eine schlechtere Prognose beschrieben als für jene mit NTNBC [7, 8, 11, 17-19]. Dies gilt sowohl für das Disease-Free Survival (DFS) als auch für das Gesamtüberleben [15, 20]. Triple-negative Karzinome führen in der Regel schneller zu Rezidiven und zum Tod [9, 21-25].

Hormonrezeptoren sowie HER2 sind momentan die einzig bekannten Ansatzpunkte in der zielgerichteten, adjuvanten Brustkrebstherapie. Sind sie, wie bei TNBC, nicht therapie relevant nachweisbar, ergeben sich entscheidende Auswirkungen auf die Behandlungsmöglichkeiten [4, 21]. Bislang bleibt die unspezifische, systemische Chemotherapie die medikamentöse Therapieoption der Wahl [4, 7, 11, 26]. Deren Effektivität ist mangels alternativer Therapiemöglichkeiten bei triple-negativen Karzinomen von besonderer Bedeutung.

1.1.2 Alter bei Diagnose

Sowohl unter- als auch überdurchschnittlich alte Mammakarzinom-Patientinnen haben eine tendenziell schlechtere Prognose [24, 27]. Fälle unter 35 Lebensjahren zeigen ein durchschnittlich schlechteres 5-Jahres-Überleben als jene zwischen 35 und 69 Jahren [24, 28]. In der Regel sind ihre Tumoren bei Diagnose weiter fortgeschritten, häufiger ER-negativ und müssen mit aggressiveren Therapien behandelt werden [24]. Auch bei älteren Patientinnen über 69 Jahren zeigt sich wiederum eine höhere Brustkrebs-Mortalität [24, 29]. Hier liegen häufig fortgeschrittene Tumorstadien bei komplexerer Komorbidität vor [24, 30]. TNBC werden im Vergleich zu NTNBC gehäuft bei Frauen unter 40 Lebensjahren diagnostiziert [4, 7, 31].

1.1.3 Staging (TNM-Klassifikation)

Die TNM-Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer* dient der Beurteilung des Tumor-, Lymphknoten- und Metastasenstatus zum Zeitpunkt der Diagnose [32].

Die Tumorgöße ist definiert als größter Durchmesser des primären Mammatumors [24]. Sie dient als ein wichtiger prognostischer Faktor, der direkte Auswirkungen auf die Überlebenschancen der Patientin hat [24, 33].

Die Tumorgröße korreliert mit dem Lymphknotenstatus. Diese Korrelation ist bei TNBC schwächer ausgeprägt [24, 34]. Im Rahmen des TNM-Staging wird ipsilateral lymphatisches Gewebe entfernt und die Anzahl der infiltrierten Lymphknoten beurteilt [24, 35]. Selbst Patientinnen mit kleinen Tumoren ($T < 2\text{cm}$) weisen eine geringere Überlebenschance auf, wenn bereits Lymphknoten befallen sind [24].

Der Nachweis von Fernmetastasen (M1) zeigt ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium und senkt je nach Lokalisation die Prognose. Ein TNBC-Status wirkt sich bei M1 zusätzlich negativ auf die Prognose aus. Betroffene zeigen ein kürzeres durchschnittliches Überleben [36]. Das Metastasierungspotential von TNBC gleicht dem nicht triple-negativer Tumoren [21, 22].

1.1.4 Grading

Es konnte nachgewiesen werden, dass das histologische Grading eine starke Korrelation mit der Prognose aufweist. Fälle mit Grad 1 haben eine signifikant bessere Überlebenaussicht als jene mit Grad 2 und 3 [37]. TNBC zeigen zum Diagnosezeitpunkt ein durchschnittlich höheres Grading als NTNBC [38].

1.1.5 Tumormorphologie

Brustkrebs tritt in verschiedenen histologischen Subtypen auf [39]. Die häufigsten sind das invasiv-duktales Karzinom gefolgt vom lobulären Karzinom. Eine tendenziell bessere Prognose haben seltener histologische Erscheinungsformen, wie das tubuläre, papilläre, muzinöse und medulläre Karzinom [24].

Medulläre Karzinome (MDBC = medullary breast cancer) neigen zur Triple-Negativität [4, 7]. Sie machen zwischen 1 bis 10% aller Brustkrebsfälle aus. Diese weite Spanne ist unter anderem den verschiedenen Klassifizierungssystemen geschuldet [39-41]. Unter strikten diagnostischen Kriterien ist das medulläre Karzinom selten. Medulläre und medullär-ähnliche Karzinome kommen häufiger bei jungen Patientinnen vor als andere morphologische Subtypen [39]. Auch sind sie häufiger bei Patientinnen mit vererbten sogenannten BRCA-Keimbahnmutationen zu beobachten – insbesondere der BRCA1-Mutation (*BRCA1* Mutation) [42]. 10% der Mammakarzinome von BRCA1-Mutationsträgern weisen eine medulläre Histologie auf, während dies auf unter 1% der

Nicht-BRCA1-Mutationsträger zutrifft [39]. Ein junges Diagnosealter gepaart mit einer medullären Histologie deuten auf eine BRCA1-Mutation hin [4]. Im Vergleich zum häufigen invasiv-duktalem Karzinom hat das medulläre Karzinom eine bessere Prognose. Dies betrifft sowohl das Disease-Free Survival als auch das Gesamtüberleben [4, 40, 43, 44].

1.1.6 BRCA-Keimbahnmutationen

BRCA-Keimbahnmutationen stellen genetische Anomalien dar, welche mit einem gehäuften Auftreten von gynäkologischen Krebserkrankungen assoziiert sind.

Ins Auge der breiten Öffentlichkeit rückte diese Problematik im Jahr 2013 durch den medial ausgiebig diskutierten Entschluss der Schauspielerin Angelina Jolie zur präventiven beidseitigen Mastektomie und Salpingo-Oophorektomie, welchen sie aufgrund eines positiven Mutationstestergebnisses fasste. Das Risiko nachfolgend an Brustkrebs zu erkranken wird durch die prophylaktische beidseitige Mastektomie um 95% gesenkt. Die brustkrebspezifische Letalität sinkt um 90%. Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie, welche in der Regel um das 40. Lebensjahr erfolgt, reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Die Gesamtmortalität sinkt aufgrund des Eingriffs um 75% [45].

Personen mit BRCA-Mutationen haben ein deutlich erhöhtes Risiko bereits in jungen Jahren an Brust- und Ovarialkrebs zu erkranken [46, 47]. Das kumulierte Risiko als BRCA1-Mutationsträgerin bis zum 70. Lebensjahr ein Mammakarzinom bzw. ein Ovarialkarzinom zu entwickeln beträgt laut Mavaddat *et al.* 60% (95% CI = 44 - 75%) bzw. 59% (95% CI = 43 - 76%) [48]. Für BRCA2-Mutationsträgerinnen liegt das entsprechende Risiko bei 55% (95% CI = 41 - 70%) für das Mammakarzinom und bei 16,5% (95% CI = 7,5 - 34%) für das Ovarialkarzinom [48]. Mammakarzinome, die auf dem Boden einer BRCA1/2-Mutation entstehen, machen 10-20% der vererbten und 5% der gesamten Brustkrebsfälle aus, die typischerweise vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert werden [46, 49]. Eine BRCA-Mutation kann sowohl von Seiten der Mutter als auch des Vaters weitervererbt werden. Die Wahrscheinlichkeit als Kind eines Mutationsträgers ebenfalls betroffen zu sein beträgt jeweils 50% [46, 50].

Die BRCA-Keimbahnmutation stellt einen allgemeinen Risikofaktor für das Auftreten triple-negativer Tumoren dar [11, 17, 51-53]. Während bis zu 40% der Bevölkerung eine benigne

Mutationsform aufweisen, sind 0,5-1% aller analysierten BRCA-Mutationen Karzinom-assoziiert. [54]. Mehr als 60% der Brustkrebspatientinnen mit BRCA1-Mutation sind als triple-negativ klassifiziert [2, 19]. Maksimenko *et al.* wiesen einen positiven Einfluss der BRCA-Mutation auf die Erkrankungsprognose nach [55].

Die Hälfte aller BRCA-Mutationsträgerinnen werden als solche erst nach der Diagnose eines Mamma- oder Ovarialkarzinoms erkannt, da aufgrund einer unauffälligen Familienanamnese im Vorfeld kein Gentest durchgeführt wurde [50]. M. C. King *et al.* sprechen sich aufgrund ihrer Studienergebnisse für einen Routine-Gentest für Frauen ab dem 30. Lebensjahr im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung aus [50].

1.1.7 Positive Familienanamnese

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs ist eine positive Familienanamnese. Laut Pharoah *et al.* beträgt das relative Risiko (RR) bei einem betroffenen Verwandten beliebigen Grades 1,9. Bei einem erkrankten Verwandten 1. Grades erhöht sich das RR auf 2,1. Familiäre Diagnosen vor dem 50. Lebensjahr erhöhen das individuelle Erkrankungsrisiko. Nach dem Erreichen des 50. Lebensjahres verliert eine positive Familienanamnese für Gefährdete zunehmend an prognostischer Bedeutung [56]. 10-15% der Brustkrebsfälle entstehen aus einer familiären Vorbelastung heraus [46].

1.2 Therapieoptionen

Die Grundprinzipien der Diagnostik und Therapie unterscheiden sich bei TNBC nicht maßgeblich von denen anderer Brustkrebssubtypen. Allerdings gibt es unter anderem Unterschiede bei den Risikofaktoren und der Chemosensitivität [7].

1.2.1 Chirurgische Tumorresektion

Im Rahmen der chirurgischen Therapie wird primäres Tumorgewebe reseziert. Ziel ist, eine R0-Situation mit tumorfreiem Resektionsrand zu schaffen [57]. Bei fortgeschrittenem Lymphknotenbefall kann eine Axilladissektion indiziert sein. Plastische Rekonstruktionen werden je nach Situation und Patientenwunsch zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt.

1.2.2 Chemotherapie

Grundsätzlich senkt die adjuvante Chemotherapie die Rezidivwahrscheinlichkeit bei Brustkrebspatientinnen [58]. Allerdings ist die Wirkung abhängig von der individuellen Situation, welche neben den Tumoreigenschaften auch von möglichen Komorbiditäten und eventuell vorangegangenen Chemotherapien abhängt [57].

Indikationen für den Einsatz einer Chemotherapie sind unter anderem ein Lymphknotenstatus \geq pN1a, Grading III oder TNBC. Eine adjuvante Chemotherapie wird bei TNBC ab einer Tumorgröße von \geq 0.5 cm oder bei einem positiven Lymphknotenstatus empfohlen. TNBC-Patientinnen haben ein höheres Rezidivrisiko als andere Brustkrebssubtypen und können weder endokrin noch HER2-gerichtet therapiert werden [7]. Laut Berry *et al.* profitieren TNBC-Patientinnen mehr von adjuvanter Chemotherapie als NTNBC-Patientinnen, da ihr Risiko ein Rezidiv zu entwickeln und an den Folgen der Erkrankung zu versterben durch die Behandlung deutlich gemindert wurde [59]. TNBC-Patientinnen können hinsichtlich der Überlebenszeit von einer Dosisescalation sowie einer Verkürzung der Therapieintervalle profitieren [57].

Die adjuvante Chemotherapie besteht bei Brustkrebspatientinnen in der Regel aus zwei bis drei Zytostatika, welche parallel oder sequenziell verabreicht werden. Momentan gibt es keine standardisierten Regimes, welche den Einsatz bestimmter Zytostatika bei bestimmten Risikoprofilen vorgeben [57]. Häufig eingesetzt wird eine Kombinationstherapie aus Anthrazyklinen, Alkylantien und Taxanen. Die einzelnen Zytostatika zielen auf verschiedene Phasen des Zellzyklus ab. Eine kombinierte Therapie soll den Wirkungsgrad gegenüber einer Monotherapie erhöhen [60]. Von Minckwitz *et al.* fanden heraus, dass die zusätzliche Gabe von Carboplatin die pCT-Raten (pCT = pathologic complete response) bei TNBC signifikant steigert. Dieser Effekt blieb bei HER2-positiven Mammakarzinomen aus [61].

Bei Patientinnen mit Chemotherapie-Indikation empfiehlt sich eine chemotherapeutische Intervention bereits vor der Primärresektion des Tumors. TNBC haben unter der sogenannten *neoadjuvanter* Chemotherapie höhere pCT-Raten als NTNBC-Patientinnen [62, 63]. TNBC-Fälle mit pCT haben eine ausgesprochen gute Prognose [64]. Allerdings weisen TNBC-Patientinnen mit Resterkrankung nach neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu NTNBC-Patientinnen eine signifikant geminderte Überlebensrate auf, vor allem in den ersten

drei Jahren nach Diagnose. Das Risiko früh Metastasen zu entwickeln ist ebenfalls erhöht [63, 64].

Typischerweise beinhaltet neoadjuvante Chemotherapie bei Brustkrebs Anthrazykline und/oder Taxane [65]. Auch bei der neoadjuvanten Applikation zeigen vielversprechende Studien einen vorteilhaften Effekt von platinhaltigen Chemotherapien bei TNBC-Patientinnen. Dies gilt vor allem in der M1-Situation und für BRCA1-Mutationsträgerinnen [7, 64]. Die Rolle, die das BRCA1-Gen in DNA-Reparaturmechanismen spielt, machen triple-negative Karzinome offenbar sensibel für platinhaltige Chemotherapien [7].

1.2.3 Endokrine Therapie

In der Regel wird begleitend zum chirurgischen und/oder chemotherapeutischen Vorgehen eine endokrine Therapie durchgeführt. Gängige Wirkstoffe umfassen unter anderem Östrogenrezeptor-Modulatoren wie Tamoxifen und Aromataseinhibitoren.

Nur Mammakarzinome mit $\geq 1\%$ ER-positiven Tumorzellen gelten als endokrin-sensitiv [57].

Aus diesem Grund ist diese Therapieform bei TNBC-Patientinnen nicht indiziert.

Die Dauer der adjuvanten endokrinen Therapie wird auf bis zu zehn Jahre angesetzt [57].

1.2.4 Radiotherapie

Bestrahlung wird zumeist als adjuvante Therapieform eingesetzt. Behandlungsbeginn ist in der Regel vier bis sechs Wochen nach einer Operation bzw. Chemotherapie. Ziel ist, das Rezidivrisiko zu senken und die Überlebenszeit zu verlängern [57].

1.2.5 Therapie bei Rezidiven und Fernmetastasen

Innerhalb der ersten zehn postoperativen Jahre entwickeln 5-10% aller Brustkrebspatientinnen ein lokoregionäres Rezidiv. Ziel ist, kurativ zu behandeln, es sei denn, es liegen zusätzlich Fernmetastasen vor. In der Regel wird erneut operiert und/oder bestrahlt. Die medikamentöse Therapie hängt vom vorangegangenen systemischen Therapieregime ab. Die Prognose entspricht der des primären Tumors. Umso kürzer der Zeitraum zwischen Diagnose und Rezidiv, desto schlechter die Prognose [57].

20% der Brustkrebs-Patientinnen entwickeln trotz adäquater Therapie Fernmetastasen. Diese führen in der Regel zur Einleitung einer fortführenden palliativen Therapie. Bei Patientinnen mit primär metastasierten TNBC bildet die Systemtherapie die Behandlungsbasis [57].

1.2.6 Palliative Therapie

Aufgrund potentiell starker Nebenwirkungen empfiehlt es sich vor einer palliativen Chemotherapie trotz der wahrscheinlichen Wirksamkeit eine Nutzen-Risiko-Bewertung aufzustellen. Indikationen für eine palliative Chemotherapie sind Erkrankungsfortschritt unter endokriner Therapie oder ER-negative Karzinome wie TNBC [57].

Auch in der palliativen Situation gibt es momentan keine Standard-Chemotherapie für spezifische Risikoprofile [57]. Wie beim kurativen Ansatz gelten Anthrazykline, Alkylantien und Taxane als Mittel der ersten Wahl.

Bei ER-positivem Mammakarzinom steht in der palliativen Situation die endokrine Therapie im Vordergrund [66].

In den letzten Jahren sind die Brustkrebs-Fallzahlen in Deutschland gestiegen. Dies ist auch durch sensitivere Screeningmethoden sowie eine höhere Vorsorgebereitschaft der weiblichen Bevölkerung zu erklären. Der beobachtete Anstieg der Überlebensrate deutet auf Fortschritte der Effektivität moderner onkologischer Therapiemöglichkeiten hin [5].

2 Zielsetzung

Die nachfolgende Studie wurde von verschiedenen Fragestellungen gelenkt.

Der Fokus lag auf den klinischen Verläufen triple-negativer (TNBC) und medullärer Mammakarzinome (MDBC).

Ziele:

- TNBC / MDBC: Ermittlung der Prävalenz und Koprävalenz
- TNBC / MDBC: Verteilung der Prognosefaktoren
- TNBC / MDBC: Bestimmung der BRCA1/2-Genmutationsfrequenzen
- TNBC / MDBC: Evaluation der Indikation einer BRCA-Mutationstestung
- TNBC / MDBC: Bestimmung des relativen Risikos bei positiver Familienanamnese
- TNBC / MDBC: Bestimmung der Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsfrequenzen, Disease-Free Survival und Gesamtüberleben
- Bearbeitung folgender Nullhypothesen:

„Eine BRCA-Keimbahnmutation erhöht die Rezidivrate bei TNBC oder MDBC nicht.“

„Eine BRCA-Keimbahnmutation verkürzt das Disease-Free Survival bei TNBC oder MDBC nicht.“

„Eine BRCA-Keimbahnmutation vermindert die Gesamtüberlebensrate bei TNBC oder MDBC nicht.“

„Chemotherapie senkt die Rezidivrate bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“

„Chemotherapie verlängert das Disease-Free Survival bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“

„Chemotherapie vergrößert die Gesamtüberlebensrate bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“

3 Material und Methode

3.1 Kollektiv

3.1.1 Fallauswahl

In die vorliegende Studie flossen Daten von 1877 Brustkrebs-Patientinnen ein, welche während des Zeitraums zwischen 01.01.2005 und 31.12.2012 am Klinikum rechts der Isar diagnostiziert und gegebenenfalls therapiert wurden.

ICD-10/C50 (Mammakarzinom) wurde als Filter eingesetzt, um Fälle mit entsprechender Diagnose zu kumulieren. Hierzu diente das Computerprogramm *SAP*, welches auf klinikinterne Daten zugreift. Das Kollektiv aus 1877 Fällen setzt sich aus Patientinnen mit einem Tumorstatus \geq pT1a zusammen.

Mittels der Programme *SAP* sowie *ODSeasy* und des Tumorregisters wurden aus jeder digitalen Patientenakte Informationen extrahiert und in einer Datenbank zusammengefasst.

Das *Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs* am Klinikum rechts der Isar stellte eine Liste der Patientinnen bereit, welche in den betroffenen Jahren im Klinikum auf BRCA-Mutationen getestet wurden. Die Namen der Patientinnen wurden mit jenen der ICD-10/C50-positiven Patientinnen aus der Frauenklinik abgeglichen. Bei Übereinstimmung wurde die Datenbank mit den positiven bzw. negativen Testergebnissen ergänzt.

3.1.2 Datenauswahl

Die Variablen, anhand welcher die relevanten Daten extrahiert wurden, sind nachfolgend aufgeführt. Fehlende Daten wurden als solche vermerkt und kodiert.

Initial erfolgte die Anonymisierung des Kollektivs mittels individueller Identifikationsnummern. Parallel wurde eine separate Tabelle zur bedarfsweisen Datenentschlüsselung durch die Verfasserin erstellt.

Variablen zur Erfassung der **Ausgangssituation**:

- Datum der Erstdiagnose
- Alter bei Erstdiagnose
- Hormonrezeptorstatus: TNBC (ER 0, PR 0, HER2 0), NTNBC
- Histologie: medullär, invasiv duktal, invasiv lobulär, muzinös, papillär, tubulär, andere
- TNM-Klassifikation
- Grading
- BRCA-Mutationstestungen: positiv, negativ, keine
- Familienanamnese getrennt für *Mutter, Vater, Kinder/Geschwister* und *Sonstige (ohne Familienstammbaum)* nach folgendem Schema:
 - Mammakarzinom bei einer Frau nach dem 50. Lebensjahr
 - Mammakarzinom bei einer Frau vor dem 51. Lebensjahr
 - Mammakarzinom bei einer Frau vor dem 36. Lebensjahr
 - Mammakarzinom bei einem Mann
 - Auftreten eines Ovarialkarzinoms
 - Positive Familienanamnese für Mammakarzinom bei fehlender Altersangabe

Variablen zur Erfassung der **Therapie**:

- Operation
- Endokrine Therapie
- Dauer der endokrinen Therapie: 5 Jahre, <5 Jahre, >5 Jahre

- Abgeschlossene Chemotherapieeinheit (CTX): bei der Dokumentation erfolgte keine Unterscheidung zwischen adjuvanter und neoadjuvater CTX
- Bisphosphonattherapie
- Radiotherapie

Variablen zur Erfassung des **klinischen Verlaufs**:

- Rezidiv bzw. Rezidiv-Ausschluss mit Feststellungszeitpunkt
- Fernmetastasen mit Feststellungszeitpunkt
- Fernmetastasen-Lokalisation: Knochen/Gelenk/Gelenknorpel, Leber, Pleura, Lunge, Bronchus, ZNS, Haut, Lymphknoten, sonstige, Zweittumor
- Überleben

3.2 Statistische Auswertung

Zu Beginn wurden zu untersuchende Variablen festgelegt und Nullhypothesen formuliert.

Von der statistischen Analyse ausgenommen waren jene Fälle, die keine Angaben zum individuellen TNBC- bzw. MDBC-Status aufwiesen.

Alle statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm *SPSS Version 22 (SPSS Inc.)*. Die Darstellung kategorischer Daten erfolgte mittels Frequenzanalysen. Numerische Daten wurden anhand Mittelwert, Standardabweichung und Median präsentiert. Als statistische Tests kamen *Chi-Square-Test (CHT)* und *Unabhängiger t-Test* zum Einsatz. Über binär logistische und multivariate lineare Regressionsanalysen wurden Zusammenhänge zwischen Variablen und potentiellen Einflussfaktoren eruiert. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet und entsprechende Ergebnisse gelb hinterlegt.

Das *National Cancer Institute* definiert die Begriffe „Disease-Free Survival“ und „Overall Survival“ wie folgt: „*Disease-Free Survival*“ (DFS) beschreibt den Zeitraum nach Ende der primären Krebstherapie, in dem betroffene Patienten keinerlei Zeichen oder Symptome des Karzinoms aufweisen [67]. „*Overall Survival*“ (Gesamtüberleben) gibt als Prozentsatz den Anteil eines Patientenkollektivs wieder, welcher ein festgelegtes Zeitintervall ab Diagnose überlebt [68].

Im Rahmen der Datenerhebung und statistischen Auswertung erfolgte keine Unterscheidung zwischen adjuvanter und neoadjuvanter Chemotherapie. In die Analyse flossen lediglich abgeschlossene Chemotherapieeinheiten (= alle geplanten Chemotherapiezyklen wurden durchgeführt) als Variable ein. Ein frühzeitiger Chemotherapieabbruch, welcher aufgrund verschiedener Faktoren eintreten kann, wurde in der statistischen Analyse als „keine Chemotherapie“ gewertet, um den Effekt von regelkonformen Therapieregimes möglichst unverfälscht evaluieren zu können.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

Nach Berücksichtigung der Einschlusskriterien ergab sich ein Gesamtkollektiv aus 1877 Patienten. Das durchschnittliche Follow-up betrug $3,6 \pm 2,6$ Jahre.

Tabelle 1: Hormonrezeptorstatus nach Fallzahl und Follow-up

	n	%	Follow-up Mean (Monate)	SD	95% CI	SE	Median
Gesamtkollektiv	1877	100	42,6	$\pm 31,0$	(41,1 - 44,0)	$\pm 0,718$	38,5
TNBC	163	8,7	37,6	$\pm 28,1$	(33,2 - 42,0)	$\pm 2,213$	30,0
NTNBC	1714	91,3	43,0	$\pm 31,3$	(41,5 - 44,5)	$\pm 0,757$	39,0

4.2 TNBC / MDBC: Ermittlung von Prävalenz und Koprävalenz

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthalten ausschließlich Fälle, für welche vollständige Daten zu Hormonrezeptorstatus und Histologie verfügbar waren (n = 1860).

Tabelle 2: Frequenzanalyse für triple-negatives Mammakarzinom (TNBC) und medulläres Mammakarzinom (MDBC); statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Hormonrezeptorstatus		NMDBC	MDBC	Total
NTNBC	Anzahl	1681	17	1698
	%	99,0%	1,0%	100,0%
TNBC	Anzahl	147	15	162
	%	90,7%	9,3%	100,0%
Total	Anzahl	1828	32	1860
	%	98,3%	1,7%	100,0%
CHT p-Wert		< 0,001		

Tabelle 3 : Frequenzanalyse für medulläres Mammakarzinom (MDBC) und triple-negatives Mammakarzinom (TNBC); statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Histologie		NTNBC	TNBC	Total
NMDBC	Anzahl	1681	147	1828
	%	92,0%	8,0%	100,0%
MDBC	Anzahl	17	15	32
	%	53,1%	46,9%	100,0%
Total	Anzahl	1698	162	1860
	%	91,3%	8,7%	100,0%
CHT p-Wert		< 0,001		

Statistische Auswertung:

Die medulläre Histologie (*MDBC*) trat bei triple-negativen Mammakarzinomen (*TNBC*) signifikant häufiger auf.

Aus den Prävalenzwerten ergaben sich folgende Patientengruppen für weitere Analysen:

Tabelle 4: Patientengruppen nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie

Patientengruppe	Beschreibung	Fallzahl	% am Gesamtkollektiv	Vergleichsgruppe
„ <i>TNBC – MDBC</i> “	Alle triple-negativen Karzinome ohne <i>TNBC + MDBC</i>	147	7,9	<i>NTNBC (Nicht-TNBC)</i>
„ <i>MDBC – TNBC</i> “	Alle medullären Karzinome ohne <i>TNBC + MDBC</i>	17	0,9	<i>NMDBC (Nicht-MDBC)</i>
„ <i>TNBC + MDBC</i> “	Alle triple-negativen Karzinome mit medullärer Histologie	15	0,8	<i>Nicht TNBC + MDBC</i>

4.3 Verteilung der Prognosefaktoren

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthalten ausschließlich Fälle, für welche vollständige Daten zu Hormonrezeptorstatus und Histologie verfügbar waren (n = 1860).

4.3.1 Alter bei Diagnose

Tabelle 5: Verteilung des Prognosefaktors *Alter bei Diagnose* für TNBC und MDBC; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Patientengruppe / Vergleichsgruppe	n	%	Mean	SD	95% CI	SE	Median	CHT p-Wert
Gesamtkollektiv	1860	100	58,5	± 13,1	(57,9 - 59,1)	± 0,304	60	
TNBC – MDBC	147	7,9	53,7	± 14,1	(51,4 - 56,0)	± 1,164	52	< 0,001
NTNBC	1713	92,1	59,0	± 12,9	(58,3 - 59,6)	± 0,312	60	
MDBC – TNBC	17	0,9	58,0	± 14,3	(50,6 - 65,3)	± 3,477	61	0,852
NMDBC	1843	99,1	58,5	± 13,1	(58,0 - 59,1)	± 0,305	60	
TNBC + MDBC	15	0,8	49,3	± 11,1	(43,2 - 55,5)	± 2,856	47	0,006
Nicht TNBC + MDBC	1845	99,2	58,6	± 13,1	(58,0 - 59,2)	± 0,305	60	

Statistische Auswertung:

Für Patienten der Kategorien *triple-negatives Mammakarzinom ohne medulläre Histologie (TNBC – MDBC)* und *triple-negatives Mammakarzinom mit medullärer Histologie (TNBC + MDBC)* fand sich ein signifikant niedrigeres Alter bei Diagnose.

Nachfolgend wurde der prognostische Faktor *Alter bei Diagnose* für die drei Patientengruppen *TNBC – MDBC*, *MDBC – TNBC* und *TNBC + MDBC* mit den jeweiligen Vergleichsgruppen als Boxplot dargestellt.

Abbildung 1: Alter bei Diagnose für *NTNBC / TNBC – MDBC*

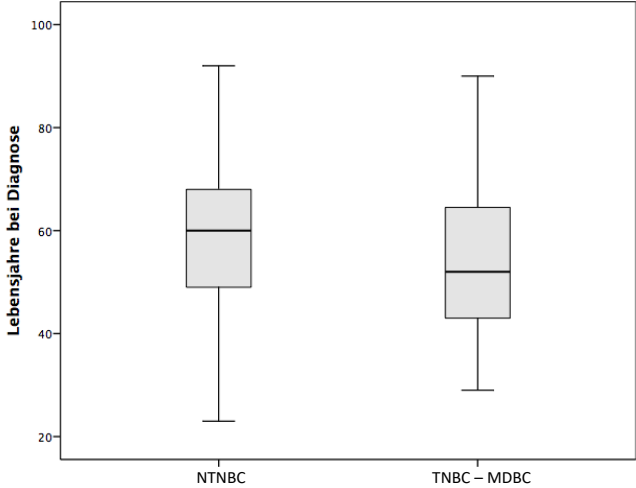


Abbildung 2: Alter bei Diagnose für *NMDBC / MDBC – TNBC*

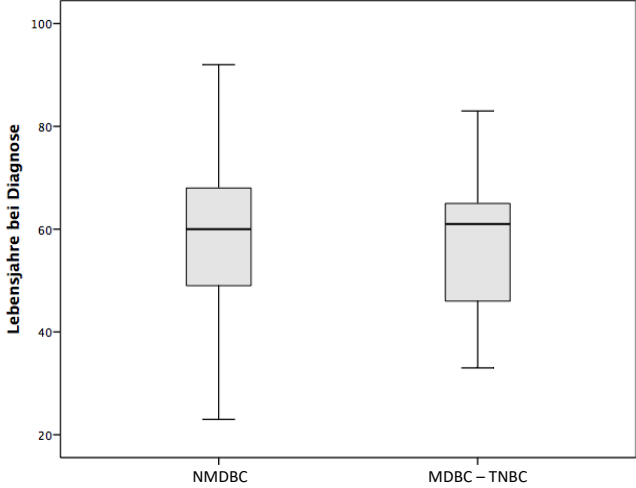
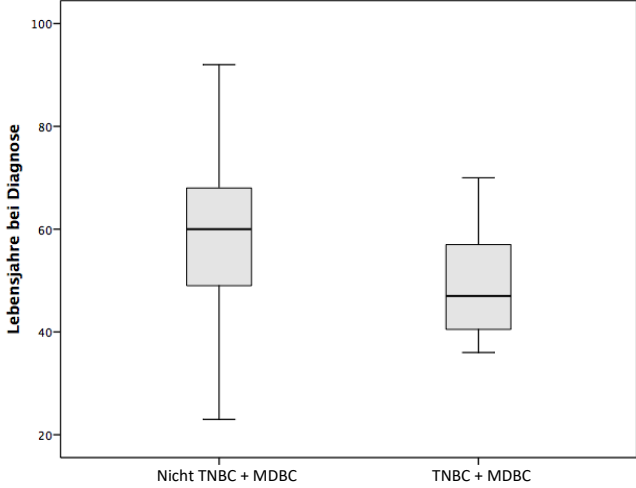


Abbildung 3: Alter bei Diagnose für *Nicht TNBC + MDBC / TNBC + MDBC*



Mittels Regressionsanalyse wurde überprüft, ob allein der Faktor *TNBC* oder auch die Kombination mit *MDBC* zu einer signifikanten Reduktion des Alters bei Diagnose führt.

<i>Multivariate lineare Regressionsanalyse</i>	
Unabhängige Variablen	Abhängige Variable
Triple-negativer Phänotyp (TNBC/NTNBC) medulläre Histologie (MDBC/NMDBC)	Alter bei Diagnose

Tabelle 6: Regressionsanalyse für triple-negativen Phänotyp, medullärer Histologie und Alter bei Diagnose

n = 1860	R-Quadrat	95% CI	SE	Sig.
TNBC/NTNBC	0,016	(50,759 - 56,267)	± 1,087	< 0,001
MDBC/NMDBC		(51,261 - 61,749)	± 2,357	0,279

Statistische Auswertung:

Triple-Negativität (*TNBC*) erwies sich als statistisch signifikanter Faktor hinsichtlich des Alters bei Diagnose. Eine medulläre Histologie hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Alter bei Diagnose.

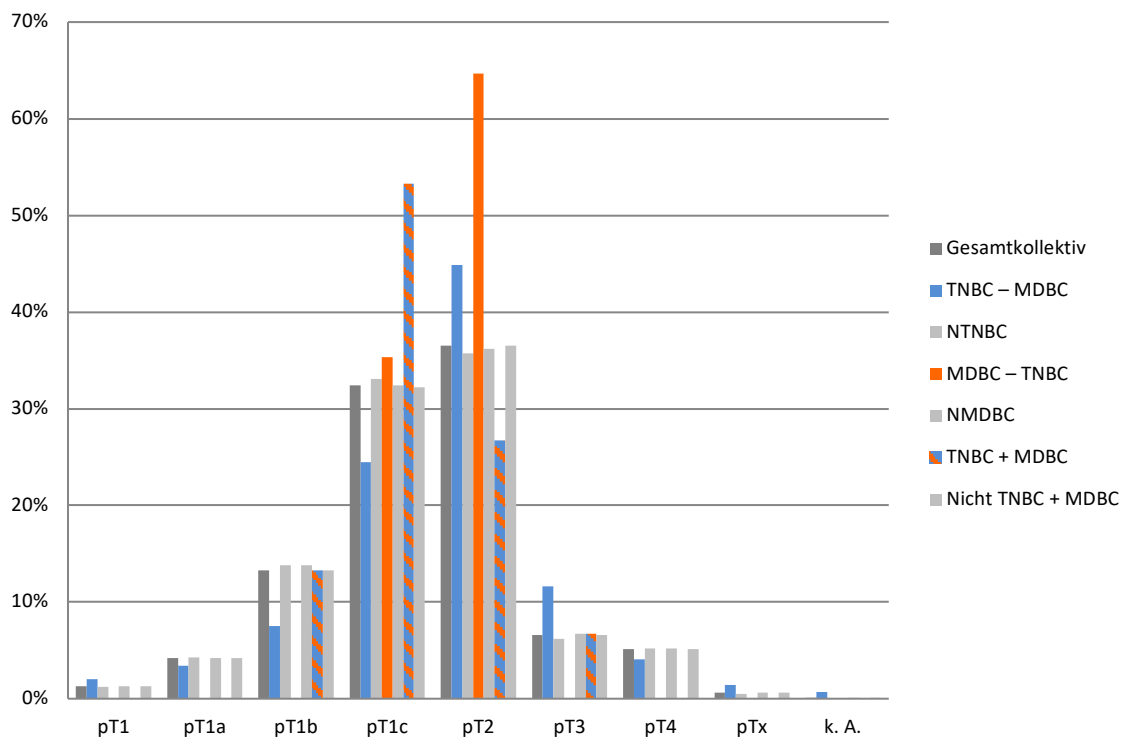
4.3.2 Staging nach TNM-Klassifikation

4.3.2.1 Tumorstatus

Tabelle 7: Verteilung des Prognosefaktors *Tumorstatus* für TNBC und MDBC

Tumorstatus	Gesamtkollektiv	TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
pT1	24 (1,3%)	3 (2,0%)	21 (1,2%)	0 (0,0%)	24 (1,3%)	0 (0,0%)	24 (1,3%)
pT1a	78 (4,2%)	5 (3,4%)	73 (4,3%)	0 (0,0%)	78 (4,2%)	0 (0,0%)	78 (4,2%)
pT1b	247 (13,3%)	11 (7,5%)	236 (13,8%)	0 (0,0%)	247 (13,4%)	2 (13,3%)	245 (13,3%)
pT1c	603 (32,4)	36 (24,5%)	567 (33,1%)	6 (35,3%)	597 (32,4%)	8 (53,3%)	595 (32,2%)
pT2	678 (36,5%)	66 (44,9%)	612 (35,7%)	11 (64,7%)	667 (36,2%)	4 (26,7%)	674 (36,5%)
pT3	123 (6,6%)	17 (11,6%)	106 (6,2%)	0 (0,0%)	123 (6,7%)	1 (6,7%)	122 (6,6%)
pT4	95 (5,1%)	6 (4,1%)	89 (5,2%)	0 (0,0%)	95 (5,2%)	0 (0,0%)	95 (5,1%)
pTx	11 (0,6%)	2 (1,4%)	9 (0,5%)	0 (0,0%)	11 (0,6%)	0 (0,0%)	11 (0,6%)
k. A.	1 (0,1%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Total	1860 (100,0%)	147 (100,0%)	1713 (100,0%)	17 (100,0%)	1843 (100,0%)	15 (100,0%)	1845 (100,0%)

Abbildung 4: Verteilung des Prognosefaktors *Tumorstatus* für TNBC und MDBC; x-Achse = Tumorstatus, y-Achse = Prozent

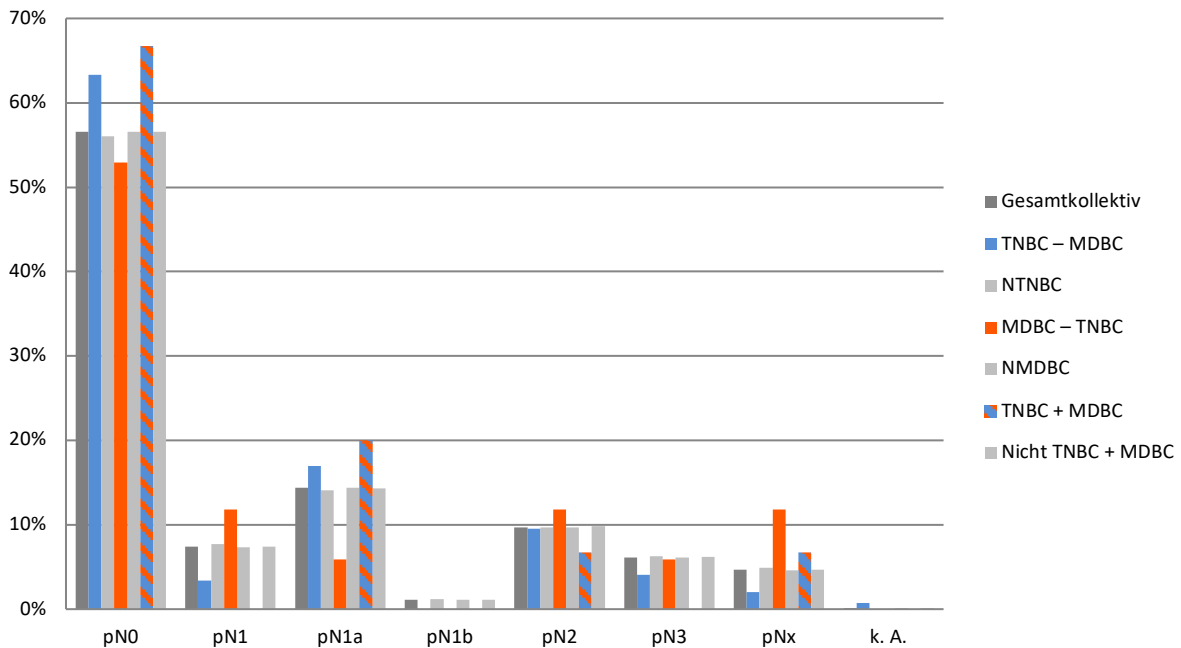


4.3.2.2 Lymphknotenstatus

Tabelle 8: Verteilung des Prognosefaktors *Lymphknotenstatus* für TNBC und MDBC

Lymphknotenstatus	Gesamtkollektiv	TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
pN0	1052 (56,6%)	93 (63,3%)	959 (56,0%)	9 (52,9%)	1043 (56,6%)	10 (66,7%)	1042 (56,5%)
pN1	137 (7,4%)	5 (3,4%)	132 (7,7%)	2 (11,8%)	135 (7,3%)	0 (0,0%)	137 (7,4%)
pN1a	267 (14,4%)	25 (17,0%)	242 (14,1%)	1 (5,9%)	266 (14,4%)	3 (20,0%)	264 (14,3%)
pN1b	21 (1,1%)	0 (0,0%)	21 (1,2%)	0 (0,0%)	21 (1,1%)	0 (0,0%)	21 (1,1%)
pN2	181 (9,7%)	14 (9,5%)	167 (9,7%)	2 (11,8%)	179 (9,7%)	1 (6,7%)	180 (9,8%)
pN3	114 (6,1%)	6 (4,1%)	108 (6,3%)	1 (5,9%)	113 (6,1%)	0 (0,0%)	114 (6,2%)
pNx	87 (4,7%)	3 (2,0%)	84 (4,9%)	2 (11,8%)	85 (4,6%)	1 (6,7%)	86 (4,7%)
k. A.	1 (0,1%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Total	1860 (100,0%)	147 (100,0%)	1713 (100,0%)	17 (100,0%)	1843 (100,0%)	15 (100,0%)	1845 (100,0%)

Abbildung 5: Verteilung des Prognosefaktors *Lymphknotenstatus* für TNBC und MDBC; x-Achse = Lymphknotenstatus, y-Achse = Prozent

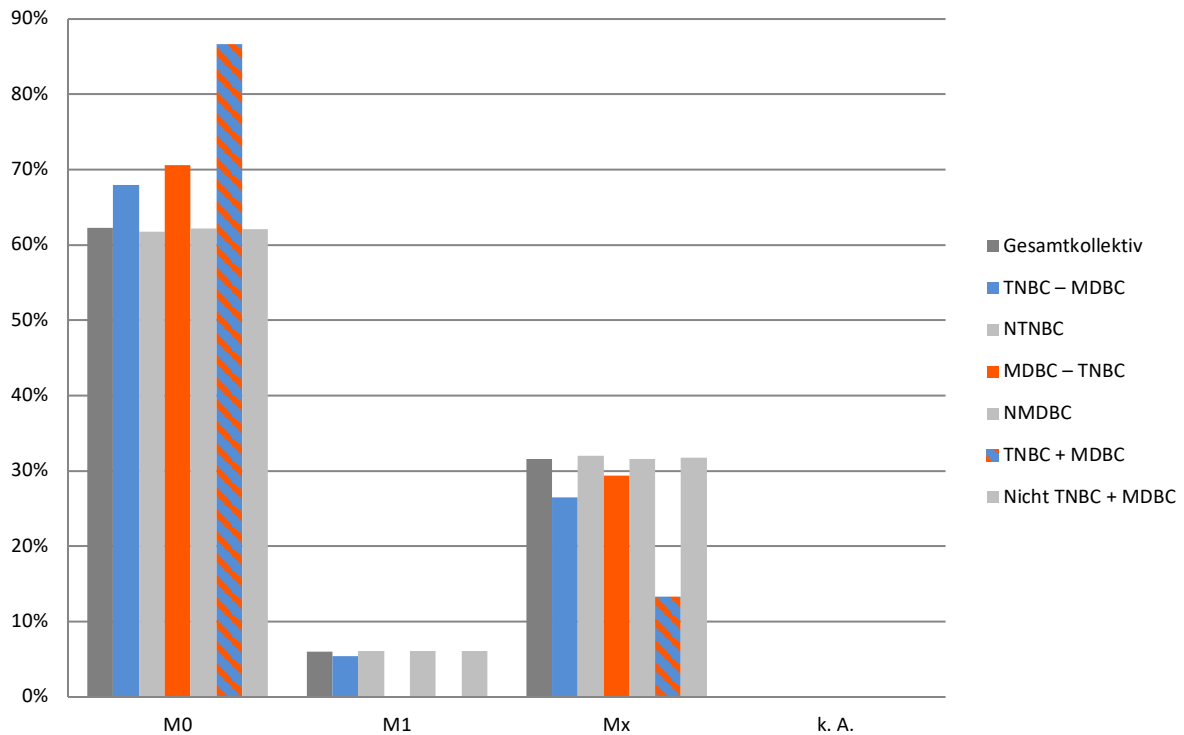


4.3.2.3 Metastasenstatus

Tabelle 9: Verteilung des Prognosefaktors *Metastasenstatus* für TNBC und MDBC

Metastasenstatus	Gesamtkollektiv	TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
M0	1159 (62,3%)	100 (68,0%)	1059 (61,8%)	12 (70,6%)	1147 (62,2%)	13 (86,7%)	1146 (62,1%)
M1	112 (6,0%)	8 (5,4%)	104 (6,1%)	0 (0,0%)	112 (6,1%)	0 (0,0%)	112 (6,1%)
Mx	588 (31,6%)	39 (26,5%)	549 (32,0%)	5 (29,4%)	583 (31,6%)	2 (13,3%)	586 (31,8%)
k. A.	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Total	1860 (100,0%)	147 (100,0%)	1713 (100,0%)	17 (100,0%)	1843 (100,0%)	15 (100,0%)	1845 (100,0%)

Abbildung 6: Verteilung des Prognosefaktors *Metastasenstatus* für TNBC und MDBC; x-Achse = Metastasenstatus, y-Achse = Prozent

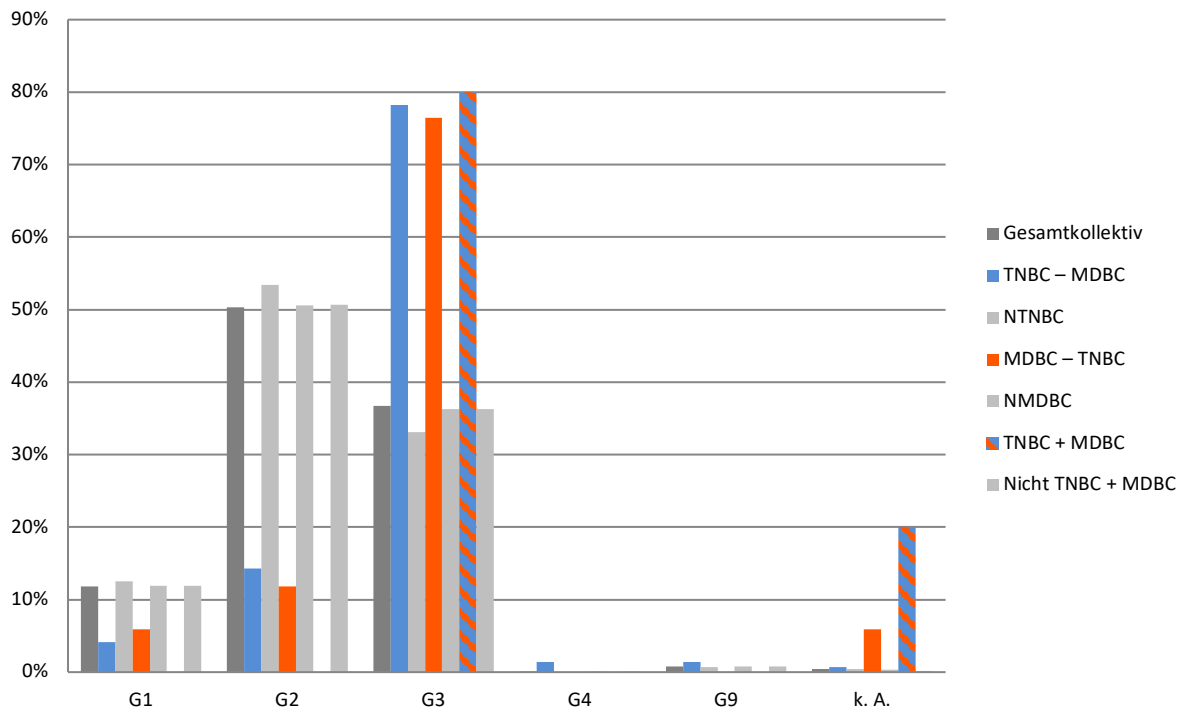


4.3.3 Grading

Tabelle 10: Verteilung des Prognosefaktors *Grading* für TNBC und MDBC

Grading	Gesamt-kollektiv	TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
G1	220 (11,8%)	6 (4,1%)	214 (12,5%)	1 (5,9%)	219 (11,9%)	0 (0,0%)	220 (11,9%)
G2	935 (50,3%)	21 (14,3%)	914 (53,4%)	2 (11,8%)	933 (50,6%)	0 (0,0%)	935 (50,7%)
G3	682 (36,7%)	115 (78,2%)	567 (33,1%)	13 (76,5%)	669 (36,3%)	12 (80,0%)	670 (36,3%)
G4	2 (0,1%)	2 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)
G9	14 (0,8%)	2 (1,4%)	12 (0,7%)	0 (0,0%)	14 (0,8%)	0 (0,0%)	14 (0,8%)
k. A.	7 (0,4%)	1 (0,7%)	6 (0,4%)	1 (5,9%)	6 (0,3%)	3 (20,0%)	4 (0,2%)
Total	1860 (100,0%)	147 (100,0%)	1713 (100,0%)	17 (100,0%)	1843 (100,0%)	15 (100,0%)	1845 (100,0%)

Abbildung 7: Verteilung des Prognosefaktors *Grading* für TNBC und MDBC; x-Achse = Grading, y-Achse = Prozent



4.4 TNBC / MDBC: Bestimmung des relativen Risikos (RR) bei positiver Familienanamnese

4.4.1 Familienanamnese

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthalten ausschließlich Fälle, für welche vollständige Daten zu Hormonrezeptorstatus und Histologie verfügbar waren und welche Angaben zur Familienanamnese hinsichtlich Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen aufwiesen (n = 1669).

Tabelle 11: Familienanamnese nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Familienanamnese	Gesamtkollektiv		TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
	Anzahl	%						
positiv	215 (13,5%)		50 10,5%	424 89,5%	3 0,6%	471 99,4%	4 0,8%	470 99,2%
negativ	1195 (86,5%)		79 6,6%	1116 93,4%	11 0,9%	1184 99,1%	9 0,7%	1186 99,2%
Total	1597 (100,0%)		129 7,7%	1540 92,3%	14 0,8%	1655 99,2%	13 0,8%	1656 99,2%
CHT p-Wert			0,007		0,561		0,308	

Tabelle 12: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie nach Familienanamnese; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Patientengruppe / Vergleichsgruppe	Gesamtkollektiv		Familienanamnese		CHT p-Wert
	Anzahl	%	positiv	negativ	
TNBC – MDBC	129 (7,7%)		50 38,8%	79 61,2%	0,007
NTNBC	1540 (92,3%)		424 27,5%	1116 72,5%	
MDBC – TNBC	14 (0,8%)		3 21,4%	11 78,6%	0,561
NMDBC	1655 (99,2%)		471 28,5%	1184 71,5%	
TNBC + MDBC	13 (0,8%)		4 30,8%	9 69,2%	0,849
Nicht TNBC + MDBC	1656 (99,2%)		470 28,4%	1186 71,6%	

Statistische Auswertung:

Im Vergleich zu nicht-triple-negativen Mammakarzinomen (NTNBC) wiesen triple-negative Tumoren (TNBC) signifikant häufiger eine positive Familienanamnese hinsichtlich Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen auf. Ein statistischer Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und einer medullärer Histologie (MDBC) war nicht feststellbar.

4.4.2 Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM)

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthalten ausschließlich Fälle, für welche vollständige Daten zu Hormonrezeptorstatus, Histologie und Familienanamnese auf Seiten der Mutter verfügbar waren (n = 1597).

Tabelle 13: Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM) nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

FaM	Gesamtkollektiv		TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
positiv	215 (13,5%)	Anzahl %	24 11,2%	191 88,8%	0 0,0%	215 100,0%	3 1,4%	212 98,6%
negativ	1382 (86,5%)	Anzahl %	93 6,7%	1289 93,3%	12 0,9%	1370 99,1%	10 0,7%	1372 99,3%
Total	1597 (100,0%)	Anzahl %	117 7,3%	1480 92,7%	12 0,8%	1585 99,2%	13 0,8%	1584 99,2%
CHT p-Wert			0,020		0,170		0,308	

Tabelle 14: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie nach Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM); statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Patientengruppe / Vergleichsgruppe	Gesamtkollektiv		FaM		CHT p-Wert
	Anzahl	%	positiv	negativ	
TNBC – MDBC	117 (7,3%)	Anzahl %	24 20,5%	93 79,5%	0,020
NTNBC	1480 (92,7%)	Anzahl %	191 12,9%	1289 87,1%	
MDBC – TNBC	12 (0,8%)	Anzahl %	0 0,0%	12 100,0%	0,170
NMDBC	1585 (99,2%)	Anzahl %	215 13,6%	1370 86,4%	
TNBC + MDBC	13 (0,8%)	Anzahl %	3 23,1%	10 76,9%	0,308
Nicht TNBC + MDBC	1584 (99,2%)	Anzahl %	212 13,4%	1372 86,6%	

Statistische Auswertung:

Im Vergleich zu nicht-triple-negativen Mammakarzinomen (*NTNBC*) wiesen triple-negative Tumoren (*TNBC*) signifikant häufiger eine positive Familienanamnese auf Seiten der Mutter (*FaM*) auf. Ein statistischer Zusammenhang zwischen medullärer Histologie (*MDBC*) und *FaM* war nicht feststellbar. *MDBC* wurde somit nicht weiter unter diesem Aspekt untersucht.

Daraufhin wurde das Kollektiv erweitert auf alle *TNBC* mit vollständigen Angaben zu *FaM*, inklusive der *TNBC*-Fälle mit medullärer Histologie (*TNBC + MDBC*), wodurch *n* auf 1604 anwuchs. *TNBC* wiesen signifikant häufiger *FaM* auf (p **0,006**).

Tabelle 15: Relatives Risiko (RR) für Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM) bei triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie

Hormon-rezeptor-status	FaM		Total	RR	95% CI	
	negativ	positiv			Unterer	Oberer
NTNBC	1284 87,2%	189 12,8%	1473 100,0%	1,738	1,174	2,573
TNBC	103 78,6%	28 21,4%	131 100,0%			
Total	1387 86,5%	217 13,5%	1604 100,0%			

Statistische Auswertung:

Für Fälle mit positiver Familienanamnese auf Seiten der Mutter (*FaM*) betrug das relative Risiko (*RR*) für triple-negative Karzinome (*TNBC*) 1,7.

4.4.2.1 Verteilung Hormonrezeptorstatus in Abhängigkeit von FaM

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthalten ausschließlich Fälle, für welche vollständige Informationen zum Hormonrezeptorstatus verfügbar waren (n = 1868).

Tabelle 16: Frequenzanalyse Hormonrezeptorststatus entschlüsselt nach Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM)

Familienanamnese der Mutter (FaM)	Gesamtkollektiv		TNBC	NTNBC
FaM negativ	1387 (74,3%)	Anzahl %	103 63,2%	1284 75,3%
Auftreten eines Mammakarzinoms bei einer Frau nach dem 50. LJ	64 (3,4%)	Anzahl %	7 4,3%	57 3,3%
Auftreten eines Mammakarzinoms bei einer Frau vor dem 51. LJ	31 (1,7%)	Anzahl %	6 3,7%	25 1,5%
Auftreten eines Mammakarzinoms bei einer Frau vor dem 36. LJ	3 (0,2%)	Anzahl %	1 0,6%	2 0,1%
Auftreten eines Mammakarzinoms bei einem Mann	1 (0,1%)	Anzahl %	0 0,0%	1 0,1%
Auftreten eines Ovarialkarzinoms	16 (0,9%)	Anzahl %	3 1,8%	13 0,8%
FaM für Mammakarzinom bei fehlender Altersangabe	102 (5,5%)	Anzahl %	11 6,7%	91 5,3%
k. A.	264 (14,1%)	Anzahl %	32 19,6%	232 13,6%
Total	1868 (100,0%)	Anzahl %	163 100,0%	1705 100,0%

4.4.3 Familienanamnese auf Seiten des Vaters (FaV)

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthalten ausschließlich Fälle, für welche vollständige Informationen zu Hormonrezeptorstatus, Histologie und Familienanamnese auf Seiten des Vaters verfügbar waren (n = 1563).

Tabelle 17: Familienanamnese auf Seiten des Vaters (FaV) nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

FaV	Gesamtkollektiv		TNBC –	NTNBC	MDBC –	NMDBC	TNBC +	Nicht
	Anzahl	%	MDBC		TNBC		MDBC	TNBC +
positiv	17	(1,1%)	3	14	0	17	0	17
			17,6%	82,4%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
negativ	1546	(98,9%)	107	1452	12	1547	0	1546
			6,9%	93,1%	0,8%	99,2%	0,0%	100,0%
Total	1563	(100,0%)	110	1453	12	1551	0	1563
			7,0%	93,0%	0,8%	99,2%	0,0%	100,0%
CHT p-Wert			0,086		0,715		–	

Tabelle 18: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie nach Familienanamnese auf Seiten des Vaters (FaV); statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Patientengruppe / Vergleichsgruppe	Gesamtkollektiv		FaV		CHT p-Wert
	Anzahl	%	positiv	negativ	
TNBC – MDBC	110	(7,3%)	3	107	0,086
NTNBC	1453	(92,7%)	14	1439	
MDBC – TNBC	12	(0,8%)	0	12	0,715
NMDBC	1551	(99,2%)	17	1534	
TNBC + MDBC	0	(0,0%)	0	0	–
Nicht TNBC + MDBC	1563	(100,0%)	17	1546	
			1,1%	98,9	

Statistische Auswertung:

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Triple-Negativität (TNBC) oder medullärer Histologie (MDBC) und positiver Familienanamnese auf Seiten des Vaters (FaV) war nicht nachweisbar. TNBC und MDBC wurden somit nicht weiter unter diesem Aspekt untersucht.

4.4.4 Familienanamnese auf Seiten der Kinder und Geschwister (FaKG)

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthalten ausschließlich Fälle, für welche vollständige Informationen zu Hormonrezeptorstatus, Histologie und Familienanamnese auf Seiten der Kinder und Geschwister verfügbar waren (n = 1664).

Tabelle 19: Familienanamnese auf Seiten der Kinder / Geschwister (FaKG) nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

FaKG	Gesamtkollektiv		TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
positiv	127 (13,1%)	Anzahl %	10 7,9%	117 92,1%	1 0,8%	126 99,2%	1 0,8%	126 99,2%
negativ	1537 (86,9%)	Anzahl %	118 7,7%	1419 92,3%	13 0,8%	1524 99,2%	12 0,8%	1525 99,2%
Total	1664 (100,0%)	Anzahl %	128 7,7%	1536 92,3%	14 0,8%	1650 99,2%	13 0,8%	1651 99,2%
CHT p-Wert			0,957		0,945		0,993	

Tabelle 20: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie nach Familienanamnese auf Seiten der Kinder / Geschwister (FaKG); statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		FaKG		CHT p-Wert
			positiv	negativ	
TNBC – MDBC	129 (7,8%)	Anzahl %	10 7,8%	119 92,2%	0,957
NTNBC	1535 (92,2%)	Anzahl %	117 7,6%	1418 92,4%	
MDBC – TNBC	14 (0,8%)	Anzahl %	1 7,1%	13 92,9%	0,945
NMDBC	1650 (99,2%)	Anzahl %	126 7,6%	1524 92,4%	
TNBC + MDBC	13 (0,8%)	Anzahl %	1 7,7%	12 92,3%	,993
Nicht TNBC + MDBC	1651 (99,2%)	Anzahl %	126 7,6%	1525 92,4%	

Statistische Auswertung:

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Triple-Negativität (TNBC) oder medullärer Histologie (MDBC) und positiver Familienanamnese auf Seiten der Kinder und Geschwister (FaKG) war nicht nachweisbar. TNBC und MDBC wurden somit nicht weiter unter diesem Aspekt untersucht.

4.5 TNBC / MDBC: Bestimmung der Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsfrequenzen, Disease-Free Survival und Gesamtüberleben

4.5.1 Lokalrezidivfrequenzen

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthalten ausschließlich M0-Fälle, für welche vollständige Informationen zu Hormonrezeptorstatus, Histologie und Lokalrezidiventwicklung verfügbar waren (n = 1159).

Tabelle 21: Lokalrezidivfrequenz nach triple-negativer Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
Rezidiv	71 (6,1%)	Anzahl %	18 25,4%	53 74,6%	12 1,1%	1076 98,9%	0 0,0%	71 100,0%
Kein Rezidiv	1088 (93,9%)	Anzahl %	82 7,5%	1006 92,5%	12 1,1%	1076 98,9%	13 1,2%	1075 98,8%
Total	1159 (100,0%)	Anzahl %	100 8,6%	1059 91,4%	12 1,0%	1147 99,0%	1146 98,9%	13 1,1%
CHT p-Wert			< 0,001		0,374		0,354	

Tabelle 22: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie mit Lokalrezidivfrequenz; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		Lokalrezidiv	Kein Lokalrezidiv	CHT p-Wert
TNBC – MDBC	100 (8,6%)	Anzahl %	18 18,0%	82 82,0%	< 0,001
NTNBC	1059 (91,4%)	Anzahl %	53 5,0%	1006 95,0%	
MDBC – TNBC	12 (1,0%)	Anzahl %	0 0,0%	12 100,0%	0,374
NMDBC	1147 (99,0%)	Anzahl %	71 6,2%	1076 93,8%	
TNBC + MDBC	13 (1,1%)	Anzahl %	0 0,0%	13 100,0%	0,354
Nicht TNBC + MDBC	1146 (98,9%)	Anzahl %	71 6,2%	1075 93,8%	

Statistische Auswertung:

Triple-negative Mammakarzinome (TNBC) wiesen signifikant häufiger Lokalrezidive auf. Die medulläre Histologie (MDBC) erwies sich nicht als signifikanter Faktor.

4.5.2 Fernmetastasierungsfrequenzen

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthalten ausschließlich M0-Fälle, für welche vollständige Informationen zu Hormonrezeptorstatus, Histologie und sekundären Fernmetastasen verfügbar waren (n = 1159).

Tabelle 23: Metastasierungsfrequenz nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
Fernmetastasen	168 (14,5%)	Anzahl %	24 14,3%	144 85,7%	2 1,2%	166 98,8%	0 0,0%	168 100,0%
Keine Fernmetastasen	991 (85,5%)	Anzahl %	76 7,7%	915 92,3%	10 1,0%	981 99,0%	13 1,3%	978 98,7%
Total	1159 (100,0%)	Anzahl %	100 8,6%	1059 91,4%	12 1,0%	1147 99,0%	13 1,1%	1146 98,9%
CHT p-Wert			0,005		0,830		0,135	

Tabelle 24: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie mit Metastasierungsfrequenz; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen	CHT p-Wert
TNBC – MDBC	100 (8,6%)	Anzahl %	24 24,0%	76 76,0%	0,005
NTNBC	1059 (91,4%)	Anzahl %	144 13,6%	915 86,4%	
MDBC – TNBC	12 (1,0%)	Anzahl %	2 16,7%	10 83,3%	0,830
NMDBC	1147 (99,0%)	Anzahl %	166 14,5%	981 85,5%	
TNBC + MDBC	13 (1,1%)	Anzahl %	0 0,0%	13 100,0%	0,135
Nicht TNBC + MDBC	1146 (98,9%)	Anzahl %	168 14,7%	978 85,3%	

Statistische Auswertung:

Triple-negative Mammakarzinome (TNBC) wiesen signifikant häufiger sekundär entstandene Fernmetastasen auf. Die medulläre Histologie (MDBC) erwies sich nicht als signifikanter Faktor.

Weiterführend wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Hormonrezeptorstatus und der Dauer bis zur Diagnose von Fernmetastasen vorliegt.

<i>Unabhängiger t-Test</i>	
Unabhängige Variable	Abhängige Variable
Hormonrezeptorstatus (TNBC / NTNBC)	Zeitraum bis zum Auftreten sekundärer Fernmetastasen in Monaten

Tabelle 25: Unabhängiger t-Test für Hormonrezeptorstatus, Zeitraum bis zum Auftreten sekundärer Fernmetastasen

Patientengruppe / Vergleichsgruppe	n	Mean (Monate)	SD	95% CI Unterer	95% CI Oberer	SE	Sig.
TNBC	100	29,3	± 25,256	20,203	31,792	± 2,953	0,264
NTNBC	1059	32,6	± 28,493	24,007	34,588	± 2,673	

Statistische Auswertung:

Der Hormonrezeptorstatus zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Länge der Zeitspanne zwischen der Diagnose Mammakarzinom und der Entstehung sekundärer Fernmetastasen.

4.5.3 Disease-Free Survival (DFS)

In die nachfolgende Analyse flossen ausschließlich M0-Patientinnen mit vollständigem Hormonrezeptorstatus, Histologie und nachgewiesenem Rezidiv ein (n = 71).

<i>Unabhängiger t-Test</i>	
Unabhängige Variablen	Abhängige Variable
Analyse 1: TNBC – MDBC / NTNBC	Disease-Free Survival in Monaten
Analyse 2: MDBC – TNBC / NMDBC	
Analyse 3: TNBC + MDBC / Nicht TNBC + MDBC	

Tabelle 26: Unabhängiger t-Test für Hormonrezeptorstatus, medulläre Histologie, Disease-Free Survival

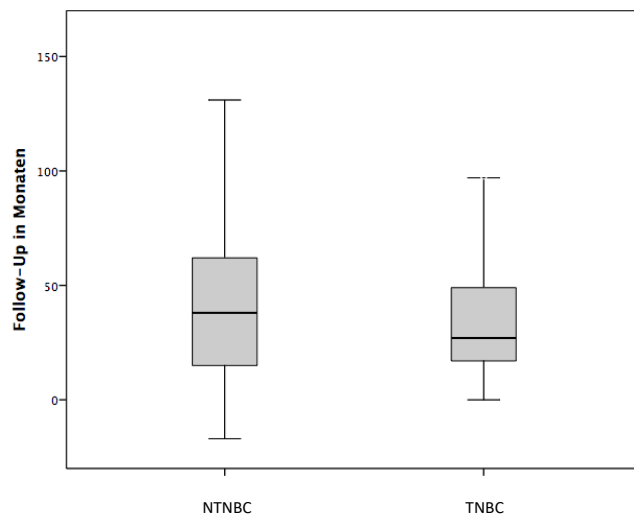
Patientengruppe / Vergleichsgruppe	n	Mean (Monate)	SD	95% CI Unterer	95% CI Oberer	SE	Sig.
TNBC – MDBC	18	24,22	± 21,242	7,594	34,678	± 5,007	0,013
NTNBC	53	45,36	± 32,702	4,655	37,618	± 4,492	
MDBC – TNBC	0	–	–	–	–	–	–
NMNBC	71	40,00	± 31,460			± 3,734	
TNBC + NTNBC	0	–	–	–	–	–	–
Nicht TNBC + MDBC	71	40,00	± 31,460			± 3,734	

Statistische Auswertung:

Das Disease-Free Survival (DFS) ist bei triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC) signifikant kürzer. Auf Grundlage der geringen verfügbaren Fallzahl konnte für medulläre Histologie keine Aussage bezüglich des DFS getroffen werden.

Nachfolgend ein Boxplot aller Patientinnen ohne nachgewiesenes Rezidiv im Beobachtungszeitraum. Das Follow-up in Monaten wurde in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus dargestellt.

Abbildung 8: Follow-up für NTNBC und TNBC; x-Achse = Hormonrezeptorstatus, y-Achse = Follow-up in Monaten



Fazit:

In absoluten Zahlen wiesen TNBC ohne Rezidiv ein kürzeres Follow-up auf als NTNBC ohne Rezidiv.

4.5.4 Gesamtüberleben

Nachfolgend jeweils ein Boxplot für das Follow-up in Monaten der einzelnen Patienten- und Vergleichsgruppen.

Abbildung 9: Follow-up für NTNBC und TNBC – MDBC; x-Achse = Hormonrezeptorstatus, y-Achse = Follow-up in Monaten

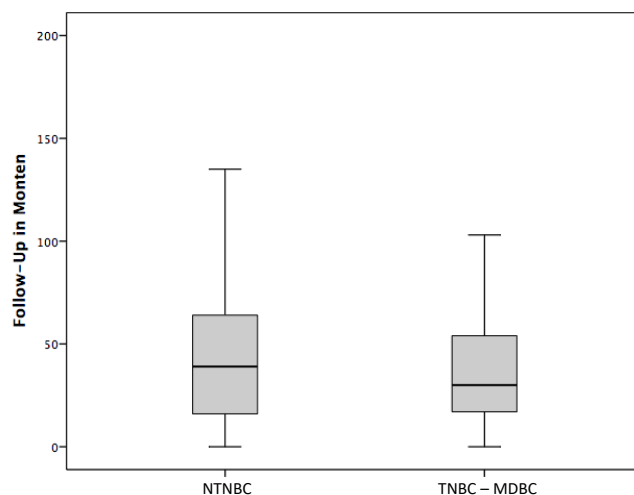


Abbildung 10: Follow-up für NMDBC und MDBC – TNBC; x-Achse = Histologie, y-Achse = Follow-up in Monaten

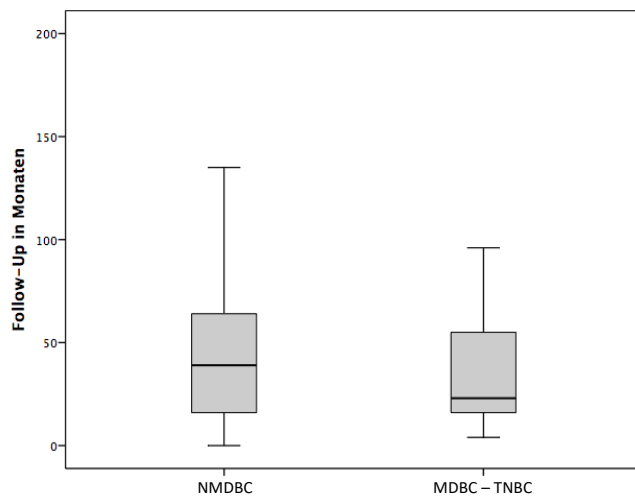
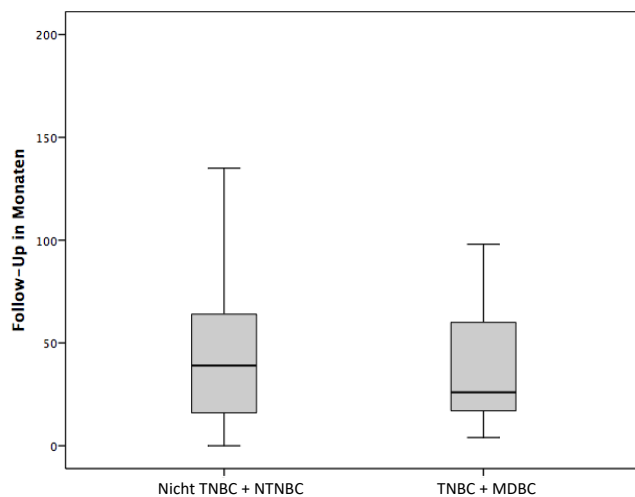


Abbildung 11: Follow-up für Nicht TNBC + MDBC und TNBC + MDBC; x-Achse = Hormonrezeptorstatus / Histologie, y-Achse = Follow-up in Monaten



Es folgen Analysen potentieller statistischer Zusammenhänge zwischen Hormonrezeptorstatus, Histologie und Überleben. Das Überleben wurde sowohl als Gesamtheit als auch nach den Abstufungen > 1 Jahr, > 2 Jahre und > 5 Jahre beurteilt.

Tabelle 27: Überleben nach Hormonrezeptorstatus und Histologie für den gesamten Beobachtungszeitraum; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Patienten- und Vergleichsgruppen		Überleben im gesamten Zeitraum		CHT p-Wert	
		verstorben	lebend		
Total	Anzahl	212	1648	< 0,001	
	%	11,4%	88,6%		
NTNBC	Anzahl	180	1533		
	%	10,5%	89,5%		
TNBC	Anzahl	32	115		
	%	21,8%	78,2%		
NMDBC	Anzahl	211	1632		0,711
	%	11,4%	88,6%		
MDBC	Anzahl	1	16		
	%	5,9%	94,1%		
Nicht TNBC + MDBC	Anzahl	211	1634	1,000	
	%	11,4%	88,6%		
TNBC + MDBC	Anzahl	1	14		
	%	6,7%	93,3%		

Statistische Auswertung:

Das Gesamtüberleben war bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (*TNBC*) signifikant geringer. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben durch eine medulläre Histologie (*MDBC*) ließ sich statistisch nicht nachweisen.

Tabelle 28: Überleben > 1 Jahr nach Diagnose nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Patienten- und Vergleichsgruppen		Überleben > 1 Jahr nach Diagnose		CHT p-Wert	
		verstorben	lebend		
Total	Anzahl	212	1329	< 0,001	
	%	12,3%	87,7%		
NTNBC	Anzahl	180	1232		
	%	12,7%	87,3%		
TNBC	Anzahl	32	97		
	%	24,8%	75,2%		
NMDBC	Anzahl	211	1315		0,423
	%	13,8%	86,2%		
MDBC	Anzahl	1	14		
	%	6,7%	93,3%		
Nicht TNBC + MDBC	Anzahl	211	1319	0,652	
	%	13,8%	86,2%		
TNBC + MDBC	Anzahl	1	10		
	%	9,1%	90,9%		

Statistische Auswertung:

Das Gesamtüberleben war bei Patientinnen mit Follow-up > 1 Jahr durch Triple-Negativität (TNBC) signifikant geringer. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben durch eine medulläre Histologie (MDBC) ließ sich nicht nachweisen.

Tabelle 29: Überleben > 2 Jahre nach Diagnose nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Patienten- und Vergleichsgruppen		Überleben > 2 Jahre nach Diagnose		CHT p-Wert	
		verstorben	lebend		
Total	Anzahl	212	1018	< 0.001	
	%	17,2%	82,8%		
NTNBC	Anzahl	180	947		
	%	16,0%	84,0%		
TNBC	Anzahl	32	71		
	%	31,1%	68,9%		
NMDBC	Anzahl	211	1010		0,625
	%	17,3%	82,7%		
MDBC	Anzahl	1	8		
	%	11,1%	88,9%		
Nicht TNBC + MDBC	Anzahl	211	1011	0,722	
	%	17,3%	82,7%		
TNBC + MDBC	Anzahl	1	7		
	%	12,5%	87,5%		

Statistische Auswertung:

Das Gesamtüberleben war bei Patientinnen mit Follow-up > 2 Jahre durch Triple-Negativität (TNBC) signifikant geringer. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben durch eine medulläre Histologie (MDBC) ließ sich nicht nachweisen.

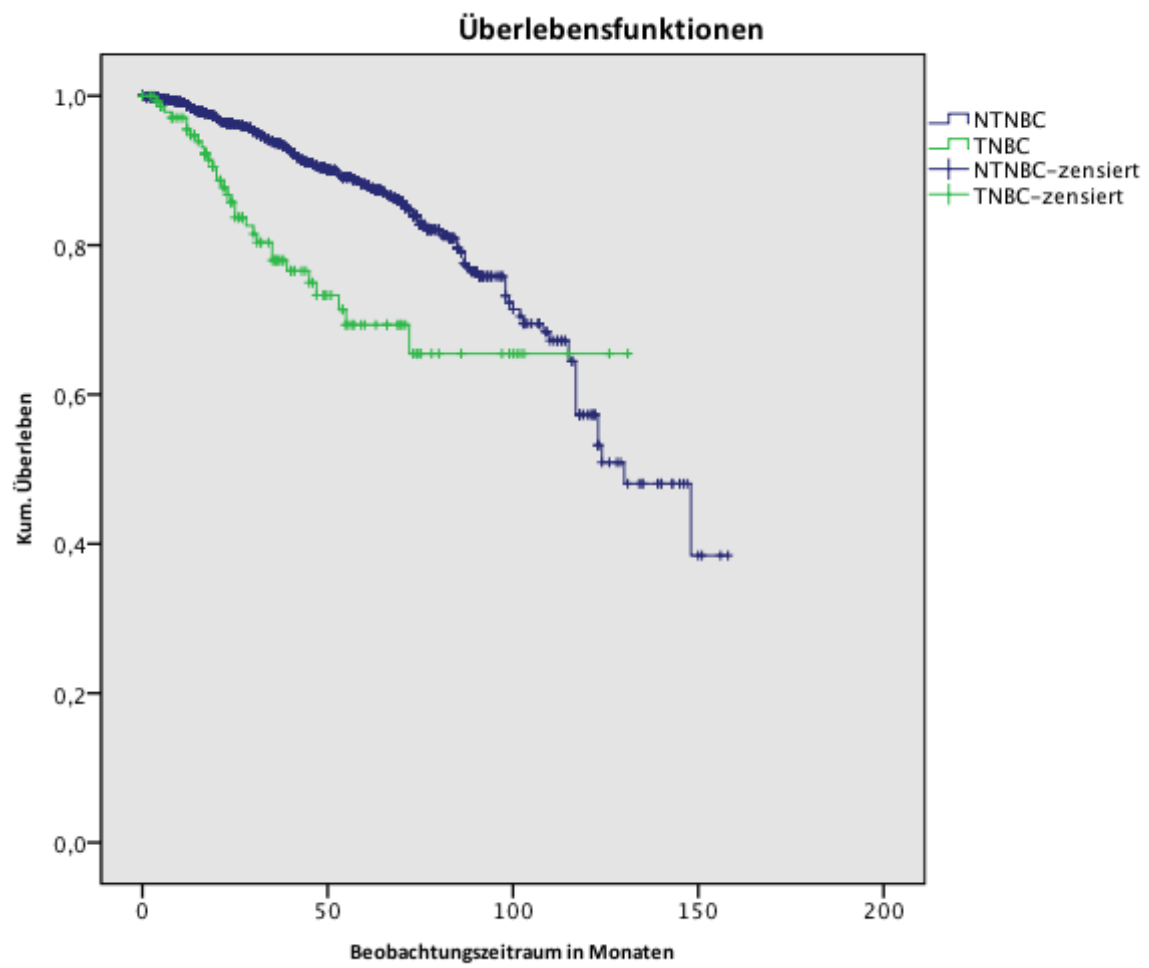
Tabelle 30: Überleben > 5 Jahre nach Diagnose nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Patienten- und Vergleichsgruppen		Überleben > 5 Jahre nach Diagnose		CHT p-Wert
		verstorben	lebend	
Total	Anzahl	212	461	
	%	31,4%	68,6%	
NTNBC	Anzahl	180	435	< 0.001
	%	29,3%	70,7%	
TNBC	Anzahl	32	26	
	%	55,2%	44,8%	
NMDBC	Anzahl	211	457	0,578
	%	31,6%	68,4%	
MDBC	Anzahl	1	4	
	%	20,0%	80,0%	
Nicht TNBC + MDBC	Anzahl	211	458	0,779
	%	31,5%	68,5%	
TNBC + MDBC	Anzahl	1	3	
	%	25,0%	75,0%	

Statistische Auswertung:

Das Gesamtüberleben war bei Patientinnen mit Follow-up > 5 Jahre durch Triple-Negativität (TNBC) signifikant geringer. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben durch eine medulläre Histologie (MDBC) ließ sich nicht nachweisen.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve / Kum. Überleben bei TNBC und NTNBC



4.6 TNBC / MDBC: Bestimmung der BRCA-Keimbahnmutationsfrequenzen

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthalten ausschließlich Fälle, für welche vollständige Daten zu Hormonrezeptorstatus und Histologie verfügbar waren. (n = 1860)

4.6.1 BRCA1- und/oder BRCA2-Keimbahnmutation

Tabelle 31: BRCA-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
Test positiv	14 (0,75%)	Anzahl %	10 71,4%	4 28,6%	0 0,0%	14 100,0%	1 7,1%	13 92,9%
Test negativ	88 (4,7%)	Anzahl %	9 10,2%	79 89,8%	0 0,0%	88 100,0%	1 1,1%	87 98,9%
k. A.	1758 (94,5%)	Anzahl %	128 7,3%	1630 92,7%	17 1,0%	1741 99,0%	13 0,7%	1745 99,3%
Total	1860 (100,0%)	Anzahl %	147 7,9%	1713 92,1%	17 0,9%	1843 99,1%	15 0,8%	1845 99,2%
CHT p-Wert			< 0,001		0,608		0,027	

Tabelle 32: Hormonrezeptorstatus und Histologie mit BRCA-Gentest; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		Test positiv	Test negativ	k. A.	CHT p-Wert
Total	1860 (100,0%)	Anzahl %	12 0,6%	88 4,7%	1760 94,6%	
TNBC – MDBC	147 (7,9%)	Anzahl %	10 6,8%	9 6,1%	128 87,1%	< 0,001
NTNBC	1713 (92,1)	Anzahl %	4 0,2%	79 4,6%	1630 95,2%	
MDBC – TNBC	17 (0,9%)	Anzahl %	0 0,0%	0 0,0%	17 100,0%	0,608
NMDBC	1843 (99,1%)	Anzahl %	14 0,8%	88 4,8%	1741 94,5%	
TNBC + MDBC	15 (0,8%)	Anzahl %	1 6,7%	1 6,7%	13 86,7%	0,027
Nicht TNBC + MDBC	1845 (99,2%)	Anzahl %	13 0,7%	87 4,7%	1745 94,6%	

Statistische Auswertung:

Bei nicht-medullären als auch bei medullären TNBC trat eine BRCA1- und/oder BRCA2-Keimbahnmutation signifikant häufiger auf als bei den Vergleichsgruppen. Das statistische Ergebnis beruht auf einer geringen Fallzahl.

4.6.2 BRCA1-Keimbahnmutation

Tabelle 33: BRCA1-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
Test positiv	12 (0,6%)	Anzahl %	9 75,0%	3 25,0%	0 0,0%	12 100,0%	1 8,3%	11 91,7%
Test negativ	88 (4,7%)	Anzahl %	9 10,2%	79 89,8%	0 0,0%	88 100,0%	1 1,1%	87 98,9%
k. A.	1760 (94,6%)	Anzahl %	129 7,3%	1631 92,7%	17 1,0%	1743 99,0%	13 0,7%	1747 99,3%
Total	1860 (100,0%)	Anzahl %	147 7,9%	1713 92,1%	17 0,9%	1843 99,1%	15 0,8%	1845 99,2%
CHT p-Wert			< 0,001		0,614		0,013	

Tabelle 34: Hormonrezeptorstatus und Histologie mit BRCA1-Gentest; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		Test positiv	Test negativ	k. A.	CHT p-Wert
Total	1860 (100,0%)	Anzahl %	12 0,6%	88 4,7%	1760 94,6%	
TNBC – MDBC	147 (7,9%)	Anzahl %	9 6,1%	9 6,1%	129 87,8%	< 0,001
NTNBC	1713 (92,1)	Anzahl %	3 0,2%	79 4,6%	1631 95,2%	
MDBC – TNBC	17 (0,9%)	Anzahl %	0 0,0%	0 0,0%	17 100,0%	0,614
NMDBC	1843 (99,1%)	Anzahl %	12 0,7%	88 4,8%	1743 94,6%	
TNBC + MDBC	15 (0,8%)	Anzahl %	1 6,7%	1 6,7%	13 86,7%	0,013
Nicht TNBC + MDBC	1845 (99,2%)	Anzahl %	11 0,6%	87 4,7%	1747 94,7%	

Statistische Auswertung:

Bei TNBC trat eine BRCA1-Mutation signifikant häufiger auf als bei NTNBC. Für MDBC ergab sich ein p-Wert von 0,614. Somit folgte keine weitere Untersuchung von MDBC unter dem Aspekt BRCA1-Keimbahnmutation. Das statistische Ergebnis beruht auf einer geringen Fallzahl.

Anschließend wurde geprüft, ob eine BRCA1-Keimbahnmutation das Alter bei Diagnose statistisch verringert.

<i>Unabhängiger t-Test</i>	
Unabhängige Variable	Abhängige Variable
BRCA1-Keimbahnmutation	Alter bei Diagnose

Tabelle 35: Unabhängiger t-Test für BRCA1-Gentest und Alter bei Diagnose

BRCA1-Mutation	n	Alter mean	SD	95% CI Unterer	95% CI Oberer	SE	Sig.
Test positiv	13	41,75	± 13,212	35,914	53,131	± 3,814	0,499
Test negativ	88	44,52	± 10,971	40,426	54,160	± 1,170	0,425

Statistische Auswertung:

Eine BRCA1-Keimbahnmutation hat keinen signifikanten Einfluss auf das Alter bei Diagnose. Tendenziell waren BRCA1-Mutationsträgerinnen bei Diagnose jünger als mutationsfreie Patientinnen. Das statistische Ergebnis beruht auf einer geringen Fallzahl.

4.6.3 BRCA2-Keimbahnmutation

Tabelle 36: BRCA2-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		TNBC – MDBC	NTNBC	MDBC – TNBC	NMDBC	TNBC + MDBC	Nicht TNBC + MDBC
Test positiv	2 (0,1%)	Anzahl %	1 50,0%	1 50,0%	0 0,0%	2 100,0%	0 0,0%	2 100,0%
Test negativ	88 (4,7%)	Anzahl %	9 10,2%	79 89,8%	0 0,0%	88 100,0%	1 1,1%	87 98,9%
k. A.	1770 (95,2%)	Anzahl %	137 7,7%	1633 92,3%	17 1,0%	1753 99,0%	14 0,8%	1756 99,2%
Total	1860 (100,0%)	Anzahl %	147 7,9%	1713 92,1%	17 0,9%	1843 99,1%	15 0,8%	1845 99,2%
CHT p-Wert			0,061		0,646		0,932	

Tabelle 37: Hormonrezeptorstatus und Histologie mit BRCA2-Gentest; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

	Gesamtkollektiv		Test positiv	Test negativ	k. A.	CHT p-Wert
Total	1860 (100,0%)	Anzahl %	2 0,1%	88 4,7%	1770 95,2%	
TNBC – MDBC	147 (7,9%)	Anzahl %	1 0,7%	9 6,1%	137 93,2%	0,061
NTNBC	1713 (92,1)	Anzahl %	1 0,1%	79 4,6%	1633 95,3%	
MDBC – TNBC	17 (0,9%)	Anzahl %	0 0,0%	0 0,0%	17 100,0%	0,646
NMDBC	1843 (99,1%)	Anzahl %	2 0,1%	88 4,8%	1753 95,1%	
TNBC + MDBC	15 (0,8%)	Anzahl %	0 0,0%	1 6,7%	14 93,3%	0,932
Nicht TNBC + MDBC	1845 (99,2%)	Anzahl %	2 0,1%	87 4,7%	1756 95,2%	

Statistische Auswertung:

BRCA2-Keimbahnmutation stand in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zu Triple-Negativität (TNBC) oder medullärer Histologie (MDBC). TNBC und MDBC wurden nicht weiter unter diesem Aspekt untersucht. Das Ergebnis beruht auf einer geringen Fallzahl.

Anschließend wurde geprüft, ob eine BRCA2-Keimbahnmutation das Alter bei Diagnose statistisch verringert.

Unabhängiger t-Test

Unabhängige Variable	Abhängige Variable
BRCA2-Keimbahnmutation	Alter bei Diagnose

Tabelle 38: Unabhängiger t-Test für BRCA2-Gentest und Alter bei Diagnose

BRCA2-Mutation	n	Alter mean	SD	95% CI Unterer	95% CI Oberer	SE	Sig.
Test positiv	2	43,50	± 4,950	14,277	74,768	± 3,500	0,896
Test negativ	88	44,52	± 10,971	30,022	60,793	± 1,170	0,821

Statistische Auswertung:

Eine BRCA2-Keimbahnmutation hat keinen signifikanten Einfluss auf das Alter bei Diagnose. Das statistische Ergebnis beruht auf einer sehr geringen Fallzahl.

4.7 Bearbeitung der Nullhypothesen

4.7.1 Nullhypothese 1: „Eine BRCA-Keimbahnmutation erhöht die Rezidivrate bei TNBC oder MDBC nicht.“

Die nachfolgende Analyse enthält ausschließlich M0-Fälle, für welche vollständige Informationen zum Hormonrezeptorstatus verfügbar waren (n = 1165).

Tabelle 39: Rezidivfrequenz nach Hormonrezeptorstatus; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Hormonrezeptorstatus		Kein Rezidiv	Rezidiv	Total	CHT p-Wert
NTNBC	Anzahl	997	54	1051	< 0,001
	%	94,9%	5,1%	100,0%	
TNBC	Anzahl	95	19	114	
	%	83,3%	16,7%	100,0%	
Total	Anzahl	1092	73	1165	
	%	93,7%	6,3%	100,0%	

Statistische Auswertung:

Rezidive traten bei TNBC signifikant häufiger auf.

Nachfolgend wurde der Einfluss von BRCA1-Keimbahnmutation auf die Rezidivfrequenz geprüft. Hierzu wurde das Kollektiv auf jene M0-Fälle reduziert, welche vollständige Informationen zu Hormonrezeptorstatus aufwiesen und auf BRCA1-Keimbahnmutation getestet wurden (n = 79).

Tabelle 40: BRCA1-Genetest nach Hormonrezeptorstatus und Rezidiv

BRCA1-Genetest	Gesamtkollektiv		TNBC ohne Rezidiv	TNBC mit Rezidiv	NTNBC ohne Rezidiv	NTNBC mit Rezidiv
Test positiv	9 (11,4%)	Anzahl %	6 46,2%	1 25,0%%	2 3,4%%	0 0,0%
Test negativ	70 (88,6%)	Anzahl %	7 53,8%%	3 75,0%	56 96,6%	4 100,0%
Total	79 (100,0%)	Anzahl %	13 100,0%	4 100,0%	58 100,0%%	4 100,0%

Eine Regressionsanalyse diene dem Nachweis potentieller statistischer Zusammenhänge zwischen den drei Variablen Hormonrezeptorstatus, BRCA1-Keimbahnmutation und Rezidiventwicklung.

<i>Binär logistische Regressionsanalyse</i>	
Unabhängige Variablen	Abhängige Variable
Triple-negativer Phänotyp (TNBC/NTNBC) BRCA1-Keimbahnmutation	Rezidiventwicklung

Tabelle 41: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, BRCA1-Gentest und Rezidiv

n = 79	R-Quadrat	SE	Odds Ratio	95% CI [OR]	Sig.
TNBC/NTNBC	0,080	± 0,876	8,400	(1,453 - 48,549)	0,028
BRCA1-Mut.		± 11823,274	0,000	–	0,999

Statistische Auswertung:

Die Regressionsanalyse brachte Triple-Negativität (*TNBC*) als bestimmenden Faktor bei der Rezidiventwicklung hervor. BRCA1-Keimbahnmutation führt nicht vermehrt zu Rezidiven. Die Nullhypothese 1 konnte anhand der vorliegenden Daten nicht widerlegt werden.

4.7.2 Nullhypothese 2: „Eine BRCA-Keimbahnmutation verkürzt das Disease-Free Survival (DFS) bei TNBC oder MDBC nicht.“

In die folgende Analyse flossen ausschließlich M0-Fälle mit vollständigen Angaben zu Hormonrezeptorstatus, BRCA1-Mutationstest und nachgewiesenem Rezidiv ein (n = 9). Eine Regressionsanalyse diene dem Nachweis potentieller statistischer Zusammenhänge zwischen den drei Variablen Hormonrezeptorstatus, BRCA1-Keimbahnmutation und Dauer des Disease-Free Survival.

<i>Multivariate lineare Regressionsanalyse</i>	
Unabhängige Variablen	Abhängige Variable
Triple-negativer Phänotyp (TNBC/NTNBC) BRCA1-Keimbahnmutation	Disease-Free Survival (DFS)

SPSS-Ergebnis der Analyse:

„Für Modelle mit der abhängigen Variablen *Disease-Free Survival* sind die folgenden Variablen Konstanten oder weisen fehlende Korrelationen auf: *BRCA1-Mutation*.“

Statistische Auswertung:

Auf Basis der verfügbaren Daten konnte die Nullhypothese 2 nicht widerlegt werden.

4.7.3 Nullhypothese 3: „Eine BRCA-Keimbahnmutation vermindert die Gesamtüberlebensrate bei TNBC oder MDBC nicht.“

In die folgende Analyse flossen ausschließlich Fälle mit BRCA1-Gentest und vollständigen Angaben zum Hormonrezeptorstatus ein (n = 100). Kein MDBC-Patient wies einen BRCA1-Gentest auf.

Zunächst wurde die Gesamtüberlebensrate im ausgewählten Kollektiv unabhängig vom Testergebnis bestimmt.

Tabelle 42: Hormonrezeptorstatus nach Überleben; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Hormonrezeptorstatus		Überleben		CHT p-Wert
		verstorben	lebend	
NTNBC	Anzahl	5	74	0,567
	%	6,3%	93,7%	
TNBC	Anzahl	2	18	
	%	10,0%	90,0%	
Total	Anzahl	7	92	
	%	7,1%	92,9%	

Statistische Auswertung:

Im Kollektiv der Patienten mit BRCA1-Gentest ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hormonrezeptorstatus und Gesamtüberlebensrate nachweisen.

Anschließend wurde das Gesamtüberleben nach Hormonrezeptorstatus und BRCA1-Gentestergebnis analysiert.

Tabelle 43: BRCA1-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Überleben

BRCA1-Gentest	Hormonrezeptorstatus		Überleben	
			verstorben	lebend
Test negativ	NTNBC	Anzahl	5	72
		%	6,5%	93,5%
	TNBC	Anzahl	1	9
		%	10,0%	90,0%
	Total	Anzahl	6	81
		%	6,9%	93,1%
Test positiv	NTNBC	Anzahl	0	2
		%	0,0%	100,0%
	TNBC	Anzahl	1	9
		%	10,0%	90,0%
	Total	Anzahl	1	11
		%	8,3%	91,7%
Total	NTNBC	Anzahl	5	74
		%	6,3%	93,7%
	TNBC	Anzahl	2	18
		%	10,0%	90,0%
	Total	Anzahl	7	92
		%	7,1%	92,9%

Eine Regressionsanalyse diente dem Nachweis potentieller statistischer Zusammenhänge zwischen den drei Variablen Hormonrezeptorstatus, BRCA1-Keimbahnmutation und Gesamtüberleben.

<i>Binär logistische Regressionsanalyse</i>	
Unabhängige Variablen	Abhängige Variable
Triple-negativer Phänotyp (TNBC/NTNBC) BRCA1-Keimbahnmutation	Gesamtüberleben (Odds Ratio bezieht sich auf "kein Überleben")

Tabelle 44: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, BRCA1-Mutation und Overall Survival

n = 100	R-Quadrat	SE	Odds Ratio	95% CI [OR]	Sig.
TNBC/NTNBC	0,003	± 1,012	1,850	(0,254 - 13,452)	0,543
BRCA1-Mut.		± 1,313	0,698	(0,053 - 9,146)	0,784

Statistische Auswertung:

Im Kollektiv der Patienten mit BRCA1-Gentest ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Testergebnis, Hormonrezeptorstatus und Gesamtüberlebensrate.

Die Nullhypothese 3 konnte auf Basis der verfügbaren Daten nicht widerlegt werden.

In die folgende Analyse flossen ausschließlich Fälle mit BRCA2-Gentest und vollständigen Angaben zum Hormonrezeptorstatus ein (n = 90). Kein MDBC-Patient wies einen BRCA2-Gentest auf.

Zunächst wurde die Gesamtüberlebensrate im ausgewählten Kollektiv unabhängig vom Testergebnis bestimmt.

Tabelle 45: Hormonrezeptorstatus nach Überleben für Patienten mit BRCA2-Gentest; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Hormonrezeptorstatus		Überleben		CHT p-Wert
		verstorben	überlebt	
NTNBC	Anzahl	5	73	0,740
	%	6,4%	93,6%	
TNBC	Anzahl	1	10	
	%	9,1%	90,9%	
Total	Anzahl	6	83	
	%	6,7%	93,3%	

Statistische Auswertung:

Im Kollektiv der Patienten mit BRCA2-Gentest ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hormonrezeptorstatus und Gesamtüberleben.

Anschließend wurde das Gesamtüberleben nach Hormonrezeptorstatus und BRCA2-Gentestergebnis analysiert.

Tabelle 46: BRCA2-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Überleben

BRCA1-Gentest	Hormonrezeptorstatus		Überleben	
			verstorben	lebend
Test negativ	NTNBC	Anzahl	5	72
		%	6,5%	93,5%
	TNBC	Anzahl	1	9
		%	10,0%	90,0%
	Total	Anzahl	6	81
		%	6,9%	93,1%
Test positiv	NTNBC	Anzahl		1
		%		100,0%
	TNBC	Anzahl		1
		%		100,0%
	Total	Anzahl		2
		%		100,0%
Total	NTNBC	Anzahl	5	73
		%	6,4%	93,6%
	TNBC	Anzahl	1	10
		%	9,1%	90,9%
	Total	Anzahl	6	83
		%	6,7%	93,3%

Eine Regressionsanalyse diente dem Nachweis potentieller statistischer Zusammenhänge zwischen den drei Variablen Hormonrezeptorstatus, BRCA2-Keimbahnmutation und Gesamtüberleben.

<i>Binär logistische Regressionsanalyse</i>	
Unabhängige Variablen	Abhängige Variable
Triple-negativer Phänotyp (TNBC/NTNBC) BRCA2-Keimbahnmutation	Gesamtüberleben (Odds Ratio bezieht sich auf "kein Überleben")

Tabelle 47: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, BRCA2-Mutation und Overall Survival

n = 90	R-Quadrat	SE	Odds Ratio	95% CI [OR]	Sig.
TNBC/NTNBC	0,005	± 1,143	1,521	(0,162 - 14,276)	0,714
BRCA2-Mut.		± 28337,274	0,000	–	0,999

Statistische Auswertung:

Im Kollektiv der Patienten mit BRCA2-Gentest ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Testergebnis, Hormonrezeptorstatus und Gesamtüberleben.

Die Nullhypothese 3 konnte auf Basis der verfügbaren Daten nicht widerlegt werden.

4.7.4 Nullhypothese 4: „Chemotherapie senkt die Rezidivrate bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“

Die nachfolgenden statistischen Analysen enthielten ausschließlich Fälle, welche vollständige Informationen zum Hormonrezeptorstatus aufwiesen und bei Diagnose metastasenfrei (M0) waren (n = 1159).

Initial wurde die Frequenz an Patienten, welche im Beobachtungszeitraum mindestens eine Chemotherapie abgeschlossen hatten, anhand des Hormonrezeptorstatus analysiert.

Tabelle 48: Frequenzanalyse für abgeschlossene Chemotherapieeinheit nach Hormonrezeptorstatus; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

Hormonrezeptorstatus		Keine abgeschlossene Chemotherapieeinheit	≥ 1 abgeschlossene Chemotherapieeinheit	Total
NTNBC	Anzahl	1007	698	1705
	%	59,1%	40,9%	100,0%
TNBC	Anzahl	82	81	163
	%	50,3%	49,7%	100,0%
Total	Anzahl	1089	779	1868
	%	58,3%	41,7%	100,0%
CHT p-Wert			0,030	

Statistische Auswertung:

Patientinnen mit TNBC schlossen signifikant häufiger eine Chemotherapie ab. Die Analyse klammert Chemotherapieabbrüche in allen Gruppen aus.

Nachfolgend wurde die Rezidivfrequenz im ausgewählten Kollektiv unabhängig vom Chemotherapieregime bestimmt.

Tabelle 49: Frequenzanalyse für Rezidiv nach Hormonrezeptorstatus; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Total	CHT p-Wert
NTNBC	Anzahl	1592	113	1705	< 0,001
	%	93,4%	6,6%	100,0%	
TNBC	Anzahl	139	24	163	
	%	85,3%	14,7%	100,0%	
Total	Anzahl	1731	137	1868	
	%	92,7%	7,3%	100,0%	

Statistische Auswertung:

TNBC wiesen signifikant häufiger Rezidive als NTNBC auf.

Die nachfolgende Tabelle enthält zum Vergleich lediglich jene Fälle, welche eine mindestens abgeschlossene Chemotherapieeinheit (CTX) aufwiesen (n = 506).

Tabelle 50: Frequenzanalyse für Rezidiv nach Hormonrezeptorstatus bei abgeschlossener Chemotherapieeinheit; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert

		Kein Rezidiv	Rezidiv	Total	CHT p-Wert
NTNBC mit CTX	Anzahl	429	27	456	0,002
	%	94,1%	5,9%	100,0%	
TNBC mit CTX	Anzahl	41	24	50	
	%	82,0%	18,0%	100,0%	
Total	Anzahl	470	36	506	
	%	92,9%	7,1%	100,0%	

Statistische Auswertung:

TNBC mit abgeschlossener Chemotherapieeinheit wiesen signifikant häufiger Rezidive als NTNBC mit abgeschlossener Chemotherapieeinheit auf. Prozentual war der Anteil an Rezidiven bei TNBC höher als in der vorangegangenen Analyse, welche alle Fälle unabhängig vom Chemotherapiestatus enthielt.

Eine Regressionsanalyse diente dem Nachweis potentieller statistischer Zusammenhänge zwischen den drei Variablen Hormonrezeptorstatus, abgeschlossener Chemotherapie und Rezidiventwicklung.

<i>Binär logistische Regressionsanalyse</i>	
Unabhängige Variablen	Abhängige Variable
Triple-negativer Phänotyp (TNBC/NTNBC) ≥ 1 abgeschlossene Chemotherapieeinheit (CTX)	Rezidiventwicklung

Tabelle 51: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, CTX und Rezidiventwicklung

n = 100	R-Quadrat	SE	Odds Ratio	95% CI [OR]	Sig.
TNBC/NTNBC	0,017	± 0,297	4,101	(2,293 - 7,337)	<0,001
CTX		± 0,248	1,295	(0,796 - 2,107)	0,298

Statistische Auswertung:

TNBC war der signifikante Faktor bei der Rezidiventwicklung. TNBC wiesen unabhängig vom Beobachtungszeitraum häufiger Rezidive als NTNBC auf. Eine abgeschlossene Chemotherapieeinheit war anhand der vorliegenden Daten kein signifikanter Faktor hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit.

Die Nullhypothese 4 konnte nicht widerlegt werden.

4.7.5 Nullhypothese 5: „Chemotherapie verlängert das Disease-Free Survival bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“

In die nachfolgende Analyse flossen ausschließlich M0-Patientinnen mit vollständigem Hormonrezeptorstatus und nachgewiesenem Rezidiv ein (n = 134).

Zunächst wurde unabhängig vom Chemotherapieregime geprüft, ob der Hormonrezeptorstatus im Zusammenhang mit der Dauer des Disease-Free Survival steht.

<i>Unabhängiger t-Test</i>	
Unabhängige Variable	Abhängige Variable
Triple-negativer Phänotyp (TNBC/NTNBC)	Disease-Free Survival (DFS) in Monaten

Tabelle 52: Unabhängiger t-Test für Hormonrezeptorstatus und Disease-Free Survival

	n	Alter mean	SD	95% CI Unterer	95% CI Oberer	SE	Sig.
TNBC	23	30,22	± 29,843	25,996	53,976	± 6,223	0,150
NTNBC	111	40,36	± 30,701	26,995	54,693	± 2,914	

Statistische Auswertung:

Das Disease-Free Survival (DFS) war bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) nicht signifikant kürzer.

Eine Regressionsanalyse diente dem Nachweis potentieller statistischer Zusammenhänge zwischen den drei Variablen Hormonrezeptorstatus, abgeschlossener Chemotherapieeinheit und Dauer des Disease-Free-Survival.

<i>Multivariate lineare Regressionsanalyse</i>	
Unabhängige Variablen	Abhängige Variable
Triple-negativer Phänotyp (TNBC/NTNBC)	Disease-Free Survival (DFS) in Monaten
Abgeschlossene Chemotherapieeinheit (CTX)	

Tabelle 53: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, abgeschlossene Chemotherapieeinheit und Disease-Free Survival

n = 134	R-Quadrat	95% CI	SE	Sig.
TNBC/NTNBC	0,017	(4,470 - 47,156)	± 6,989	0,121
CTX		(26,554 - 62,451)	± 5,273	0,142

Statistische Auswertung:

Sowohl der Hormonrezeptorstatus als auch eine abgeschlossene Chemotherapieeinheit wirkten sich nicht signifikant auf die Dauer des Disease-Free Survival bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) aus.

4.7.6 Nullhypothese 6: „Chemotherapie vergrößert die Gesamtüberlebensrate bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“

Die nachfolgende statistische Analyse enthielt ausschließlich Fälle, welche vollständige Informationen zum Hormonrezeptorstatus aufwiesen (n = 1868).

Eine Regressionsanalyse diente dem Nachweis potentieller statistischer Zusammenhänge zwischen den drei Variablen Hormonrezeptorstatus, abgeschlossener Chemotherapieeinheit und Overall Survival.

<i>Binär logistische Regressionsanalyse</i>	
Unabhängige Variablen	Abhängige Variable
Triple-negativer Phänotyp (TNBC/NTNBC) Abgeschlossene Chemotherapieeinheit (CTX)	Gesamtüberleben (Odds Ratio bezieht sich auf “kein Überleben”)

Tabelle 54: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, abgeschlossene Chemotherapieeinheit und Overall Survival

n = 1868	R-Quadrat	SE	Odds Ratio	95% CI [OR]	Sig.
TNBC/NTNBC	0,009	± 0,216	2,439	(1,598 – 3,723)	< 0,001
CTX		± 0,152	0,768	(0,570 – 1,035)	0,083

Statistische Auswertung:

Hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate konnte Triple-Negativität (TNBC) als signifikanter Faktor identifiziert werden. TNBC wiesen ein geringeres Gesamtüberleben als NTNBC auf. Eine abgeschlossene Chemotherapieeinheit zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben bei TNBC oder NTNBC.

Die Nullhypothese 6 konnte anhand der vorliegenden Daten nicht widerlegt werden.

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve / Kum. Überleben bei TNBC und NTNBC ohne abgeschlossene Chemotherapieeinheit

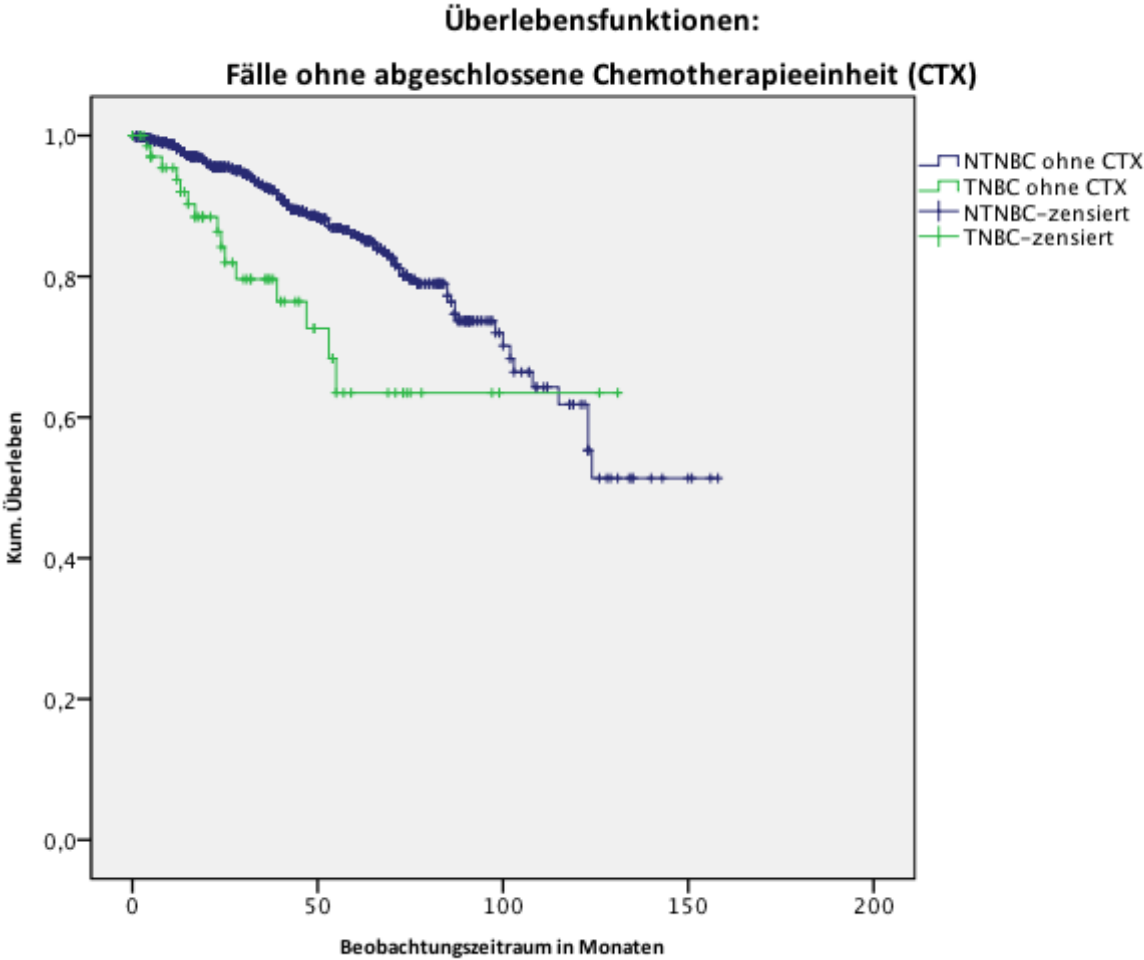
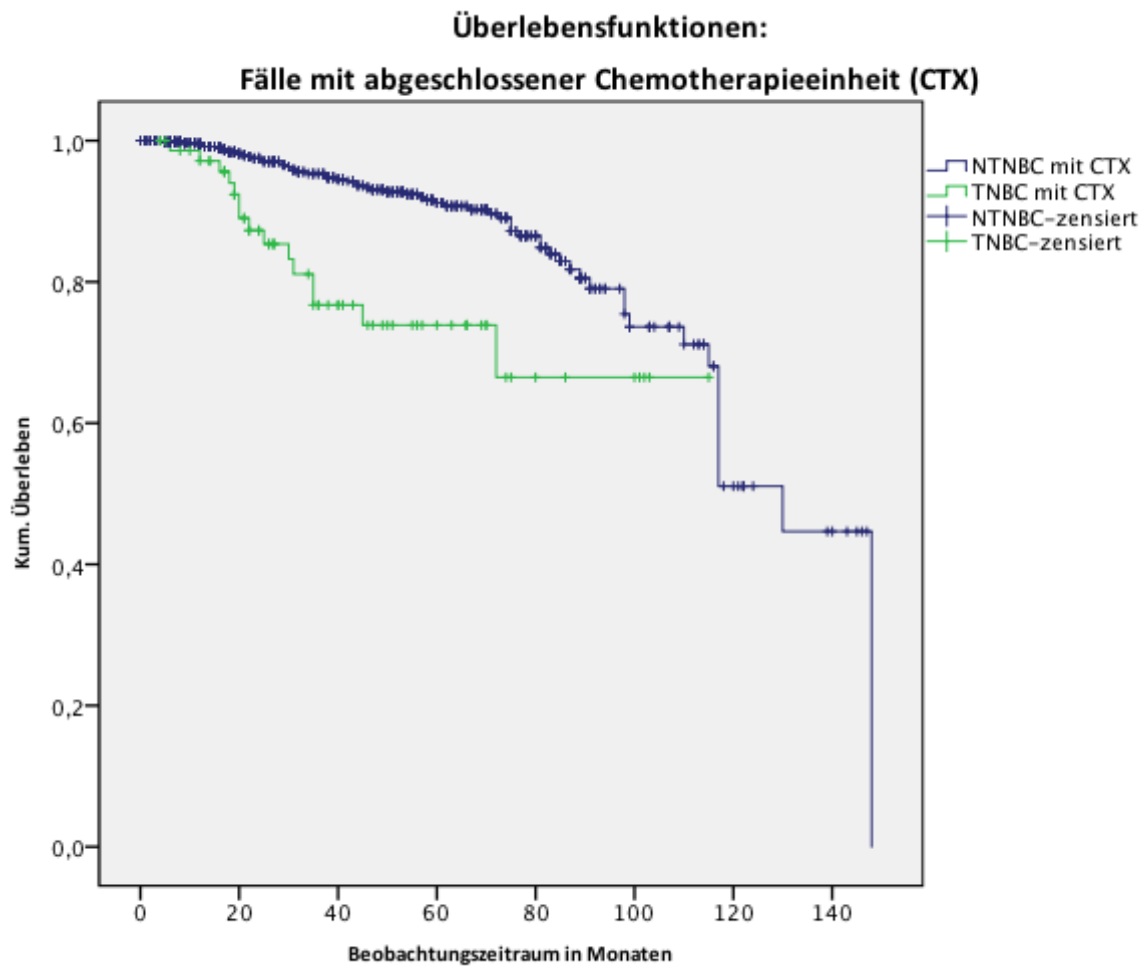


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve / Kum. Überleben bei TNBC und NTNBC mit abgeschlossener Chemotherapieeinheit



5 Diskussion

Die vorliegende Studie erhob Daten von 1877 Brustkrebs-Patienten am Klinikum rechts der Isar, München. Studienteilnehmer waren alle Patienten mit invasivem Mammakarzinom, die zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2012 ihre Diagnose sowie entsprechende Therapie erhielten. Die Untersuchung zielte auf die Beschreibung des klinischen Verlaufs und die Bewertung möglicher Einflussfaktoren. Triple-negative (TNBC) sowie medulläre (MDBC) Mammakarzinome wurden gesondert analysiert. Eine Einteilung der Fälle nach Hormonrezeptorstatus und Histologie (TNBC – MDBC, MDBC – TNBC, TNBC + MDBC) ermöglichte eine differenzierte Betrachtung beider Tumortypen. Ein Augenmerk lag auf potentiellen Wechselwirkungen bei gleichzeitigem Auftreten eines triple-negativen Phänotyps und einer medullären Histologie.

TNBC konnte als signifikanter Faktor hinsichtlich des Diagnosealters identifiziert werden. Bei positiver Familienanamnese trat dieser Tumortyp signifikant häufiger auf als NTNBC. Des Weiteren zeigten TNBC-Fälle während der individuellen Beobachtungszeiträume signifikant häufiger Rezidive und sekundäre Fernmetastasen. Der Zeitraum *Disease-Free Survival (DFS)* war bei TNBC signifikant kürzer. Im Hinblick auf die Gesamtüberlebensrate zeigten TNBC im Vergleich zu NTNBC über den gesamten Beobachtungszeitraum einen signifikant geringeren Wert. Karzinome mit medullärer Histologie wiesen verglichen mit nicht-medullären Tumoren im klinischen Verlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Darüber hinaus wurde der Einfluss der unabhängigen Faktoren *BRCA1/2-Keimbahnmutation* und *abgeschlossene Chemotherapieeinheit* auf TNBC und MDBC analysiert. BRCA1-Mutationen traten bei TNBC im Vergleich zu NTNBC signifikant häufiger auf. Ein signifikanter Effekt auf die Prognose von TNBC und MDBC ließ sich im Rahmen der statistischen Auswertung weder für BRCA1/2-Keimbahnmutationen noch für den Abschluss mindestens einer Chemotherapieeinheit nachweisen.

Die gängigen Angaben zum TNBC-Anteil an allen Mammakarzinomen in der Fachliteratur betragen 10-15% [11-15, 69]. Das Ergebnis der vorgestellten Studie liegt mit 8,7% TNBC (n = 163) unterhalb dieser Spanne. Als ein möglicher Grund für diese Abweichung kann die in dieser Studie vergleichsweise strenge Fallauslese hinsichtlich des Status „triple-negativ“ angesehen werden. Eine Reihe von Studien erachtete Fälle mit Hormonrezeptornachweis <1-10% als TNBC [4, 70]. Wurden wie in der vorgestellten Untersuchung ausschließlich

Karzinome mit fehlendem Hormonrezeptornachweis als triple-negativ klassifiziert, produzierten Studien mit vergleichbaren Fallzahlen ähnliche Prävalenzraten. So untersuchten Pogoda *et al.* 2534 Patientinnen mit neu-diagnostiziertem Brustkrebs und stufte 9% (n = 228) der Fälle als TNBC ein [9]. In einer Londoner Studie, welche 1228 Brustkrebspatientinnen mit durchweg bekanntem Hormonrezeptorstaus berücksichtigte, galten 10% als triple-negativ [14].

Mit 1,7% Anteil am Gesamtkollektiv traten Tumoren mit medullärer Histologie im Vergleich zur Literatur eher selten auf [39-41]. Dies war mit großer Wahrscheinlichkeit den zumeist unterschiedlichen Klassifizierungssystemen geschuldet.

Eine medulläre Histologie (n = 32) beeinflusste das Alter bei Diagnose in der vorgestellten Untersuchung statistisch nicht signifikant. TNBC-Patientinnen wurden in der hier präsentierten Studie signifikant jünger diagnostiziert als das Vergleichskollektiv (p < 0,001). Waren TNBC-Patientinnen 53,7 ± 14,1 Jahre alt, so hatten NTNBC-Patientinnen bei Diagnose 59,0 ± 12,9 Lebensjahre erreicht.

Steward *et al.* untersuchten 414 TNBC-Patientinnen [23]. Hier lag ein Alter bei Diagnose von 53,8 ± 12,5 Jahren und somit eine nahezu identische Altersspanne bei Diagnose TNBC vor.

Die Prognosefaktoren *TNM-Klassifikation* und *Grading* wurden in der vorgestellten Studie anhand von Verteilungsmustern dargestellt. Sowohl triple-negative als auch medulläre Karzinome wiesen im Mittel einen höheren Tumorstatus sowie ein höheres Grading als Tumoren der jeweiligen Vergleichsgruppen auf. Der Lymphknotenstatus bei Diagnose erschien gleichzeitig niedriger. Weiterhin waren TNBC und MDBC zum Diagnosezeitpunkt im Vergleich zum Gesamtkollektiv seltener in einer M1-Situation.

Lin *et al.* untersuchten ebenfalls den Lymphknotenstatus bei einer Gruppe von 15 204 Brustkrebspatienten [71]. Darunter waren 17% TNBC. Obwohl Fälle mit höherem Tumorstatus häufiger einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen, war letzterer bei TNBC signifikant häufiger negativ als bei anderen Subtypen (p < 0,001).

Hinsichtlich des Grading bestätigen die vorgestellten Ergebnisse die Daten von Steward *et al.* [23]. In weiteren Untersuchungen wurden TNBC wie in der vorliegenden Studie vorwiegend als Grade 3 und somit signifikant höher als NTNBC-Fälle klassifiziert [38, 43, 72].

Fälle mit TNBC wiesen in dieser Studie signifikant häufiger Rezidive auf ($p < 0,001$). Im Beobachtungszeitraum blieben 82,0% ($n = 82$) der TNBC-Patientinnen rezidivfrei. In der Gruppe der NTNBC waren es 95,0% ($n = 1006$).

Steward *et al.* berücksichtigten in ihrer Untersuchung 414 TNBC-Patientinnen mit einem durchschnittlichen Follow-up von 86,2 (0,3 - 140,9) Monaten [23]. Die meisten Probanden erhielten adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie. Von den Studienteilnehmern blieben 73,4% im Beobachtungszeitraum rezidivfrei. Dieser Wert liegt unterhalb des Ergebnisses der vorliegenden Studie. Diese wies jedoch mit 37,6 (0 - 131) Monaten einen deutlich kürzeren mittleren Nachverfolgungszeitraum auf. Signifikante Faktoren, die bei Steward *et al.* zu einer erhöhten Rezidivrate führten, waren unter anderem Tumorgröße, positiver Lymphknotenstatus und der zeitliche Beginn einer systemischen Chemotherapie.

Trotz größerer Fallzahl, stützten sich die Resultate von Steward *et al.* ähnlich wie in der vorgestellten Studie auf Probanden mit sehr breitgefächertem Follow-up. Dies ist bezüglich der Unterschiede und Aussagekraft der Ergebnisse zu berücksichtigen.

In der vorgestellten Studie wiesen TNBC-Fälle nach im Mittel 37,6 Monaten signifikant häufiger sekundäre Fernmetastasen auf. Blieben bei NTNBC ($n = 915$) 86,4% der Patienten metastasenfrei, waren es bei TNBC ($n = 76$) 76,0% ($p 0,005$).

Bei Pogoda *et al.* waren sechs Jahre nach Diagnose 65% der TNBC frei von Metastasen [9]. Das größte Risiko bestand den Ergebnissen zu Folge innerhalb der ersten drei Jahre. Für das geringere Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Studie kann auch hier das deutlich kürzere Follow-up als erklärender Faktor gewertet werden.

Der Zeitraum *Disease-Free Survival (DFS)* in dieser Studie war bei TNBC ($n = 18$) mit durchschnittlich 24,2 Monaten signifikant kürzer als bei NTNBC ($n = 53$) mit durchschnittlich 45,4 Monaten ($p 0,013$).

In der Untersuchung von Steward *et al.* betrug die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs bei TNBC 18,8 Monate [23]. Rezidive traten zu 80% in den ersten drei Jahren auf, unabhängig von Patientenalter, Histologie und Grading.

Liedtke *et al.* untersuchten 1732 TNBC-Patientinnen und teilten sie nach Alter bei Diagnose in Gruppen ein, um das Überleben altersspezifisch analysieren zu können [73]. Alle Teilnehmer erhielten adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie. Patientinnen der

Gruppe 31-40 Lebensjahre blieben durchschnittlich vier Jahre „disease-free“. Bei Patientinnen über 60 waren es durchschnittlich acht Jahre.

Das DFS der vorliegenden Studie liegt somit innerhalb der in der Literatur beschriebenen Grenzen. Die Zeitspanne wird neben der Fallzahl und -selektion auch durch das Tumorstadium, Patientenalter und angewandte Therapien bestimmt. Hieraus erklären sich Diskrepanzen zwischen DFS-Werten einzelner Studien.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum war in der vorgestellten Studie das Gesamtüberleben bei TNBC mit 78,2% signifikant geringer als bei NTNBC mit 89,5% ($p < 0,001$). Ein Jahr nach Diagnose belief sich das Gesamtüberleben bei TNBC auf 75,2%, nach zwei Jahren auf 68,9% und nach fünf Jahren auf 44,8%.

Bei Steward *et al.* betrug das Gesamtüberleben bei in der TNBC-Gruppe nach drei Jahren 82,2% und nach fünf Jahren 76,3% [23].

Das Gesamtüberleben bei Liedtke *et al.* ergab nach einem Jahr 98%, nach drei Jahren 78% und nach fünf Jahren 66% [73]. Bei jüngeren Patienten war das Gesamtüberleben in Liedtkes Studie signifikant kürzer, obwohl diese meist aggressiver chemotherapiert wurden. Tumorstatus, Lymphknotenstatus, Grading und Alter bei Diagnose erwiesen sich im Rahmen ihrer Untersuchung als unabhängige signifikante prognostische Faktoren.

Bei Pogoda *et al.* belief sich das Gesamtüberleben nach sechs Jahren auf 62%. In der multivariaten Analyse zeigten sich neben Tumorgröße und adjuvanter Chemotherapie auch Lymphknotenstatus, Metastasen und neoadjuvante Chemotherapie als signifikante Faktoren. Die Art der neoadjuvanten Chemotherapie spielten hinsichtlich des Gesamtüberlebens keine Rolle.

Im Vergleich zur vorgestellten Studie waren die prozentualen Gesamtüberlebensraten anderer Untersuchungen deutlich höher. Als Grund ist das uneinheitliche Follow-up der vorliegenden Studie anzusehen. Vergleichsweise wenige Patientinnen wiesen ein Follow-up über fünf Jahre auf. Das errechnete Gesamtüberleben stützt sich somit auf geringe Fallzahlen.

Eine medulläre Histologie war hinsichtlich der Rezidiv- und Fernmetastasierungsfrequenzen sowie des Überlebens in der vorgestellten Studie kein signifikanter Faktor.

Huober *et al.* untersuchten den klinischen Verlauf von medullären ($n = 127$) im Vergleich zu

duktalem Karzinomen [43]. Neben variierenden TNM-Klassifikationen war auch der Hormonrezeptorstatus im Gesamtkollektiv uneinheitlich. Die Mehrheit der Teilnehmer erhielt im Verlauf ein adjuvantes Chemotherapieprogramm. Die Rezidivraten der beiden histologischen Gruppen glichen sich in den ersten vier Jahren. Ab dem fünften Jahr hatten Patienten mit medullären Karzinomen signifikant weniger Rezidive ($p < 0,0005$). Dies galt sowohl für Fälle mit Chemotherapie als auch für jene ohne. Wurden ausschließlich Fälle mit positivem Lymphknotenstatus berücksichtigt, zeigten medulläre Tumoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein signifikant besseres Outcome. Patienten mit medullären Karzinomen hatten eine insgesamt bessere Prognose als jene mit duktalem Histologie ($p < 0,01$). Anders als in der vorliegenden Untersuchung erlaubte die höhere Fallzahl bei Huober *et al.* die aussagekräftige statistische Auswertung des klinischen Verlaufs von MIBC-Fällen.

In der hier präsentierten Studie zeigten TNBC mit 38,8% signifikant häufiger positive Familienanamnesen als NTNBC mit 27,5% ($p < 0,007$). Die Familienanamnese einzelner Patienten galt als „positiv“ sofern mindestens eines der in Datenauswahl (siehe 3.1.2) erläuterten Kriterien erfüllt war. Mit 20,5% wiesen TNBC signifikant häufiger eine positive Familienanamnese auf Seiten der Mutter (1. Verwandtschaftsgrad) auf als NTNBC mit 12,9% ($p < 0,020$). Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Hormonrezeptorstatus und positiver Familienanamnese auf Seiten des Vaters (1. Verwandtschaftsgrad) oder der Kinder (1. Verwandtschaftsgrad) bzw. Geschwister (2. Verwandtschaftsgrad) ließen sich nicht nachweisen. Insbesondere Informationen zur Familienanamnese waren in den zugrundeliegenden Datenbanken teilweise lückenhaft, unvollständig oder schlichtweg in Form von *ja* und *nein* dokumentiert. Dies erschwerte eine repräsentative Analyse.

Couch *et al.* lagen Daten von 1510 TNBC-Patientinnen vor [38]. Bei 34% der Probanden gab es mindestens einen Verwandten 1. oder 2. Grades mit Mammakarzinom. Weitere 4% wiesen Verwandte mit Ovarialkarzinom auf. Zudem zeigte sich, dass TNBC-Fälle mit BRCA1-Mutation gehäuft eine positive Familienanamnese für Mamma- (50%) und Ovarialkarzinom (18%) aufwiesen. Hierzu finden sich in weiteren Studien jedoch auch gegenteilige Aussagen. Phipps *et al.* evaluierte Daten des *Breast Cancer Surveillance Consortium* von über einer Million Patientinnen zwischen 40-84 Lebensjahren, inklusive 705 TNBC-Fälle [18]. Davon hatten 15% eine positive Familienanamnese 1. Grades (Hazard Ratio = 1,73). Auch bei positiver Familienanamnese 1. Grades traten TNBC nicht signifikant häufiger auf.

Die Ergebnisse von Couch *et al.* als auch Phipps *et al.* liegen nahe am Resultat dieser Studie, auch wenn beide Autorengruppen nicht zwischen Familienanamnese auf Seiten der Mutter, des Vaters oder der Kinder und Geschwister differenzierten. Einfluss auf die Daten zur Familienanamnese der vorgestellten Studie hatten zusätzlich die lückenhafte Dokumentation und die vergleichsweise geringe Fallzahl.

In den S3-Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Senologie* aus dem Jahr 2012 wird für TNBC kein genereller Gentest empfohlen [74]. Im Gegensatz dazu fordern die Leitlinien des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* einen Gentest für alle Patientinnen mit Diagnose TNBC vor dem 61. Lebensjahr. In der Praxis ist vielerorts kein einheitliches Vorgehen etabliert [75], obwohl die Ergebnisse mehrerer wissenschaftlicher Studien für den klinischen Nutzen von BRCA-Mutationstests bei TNBC unabhängig vom Diagnosealter sprechen [11, 38, 72, 76]. M. C. King *et al.* plädierten aufgrund ihrer Studienergebnisse für einen Gentest für Frauen ab dem 30. Lebensjahr bei der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung [50].

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 100 Patientinnen auf BRCA1- und 90 Patientinnen auf BRCA2-Keimbahnmutation getestet. Von den in der BRCA1-Gruppe enthaltenen TNBC-Fällen ($n = 18$) wiesen 50% eine BRCA1-Keimbahnmutation auf. Unter den NTNBC-Patientinnen waren dies 3,7%. Studienteilnehmer mit positivem BRCA1-Mutationsnachweis ($n = 12$) waren zu 75% triple-negativ (p -Wert $< 0,001$). Aus dem BRCA2-Gentest-Kollektiv wies je eine TNBC-Patientin (10,0%) und eine NTNBC-Patientin (1,3%) ein positives Testergebnis auf ($p = 0,061$). Probanden mit BRCA-Mutation erkrankten nicht signifikant früher als Fälle ohne Mutation.

Die sehr geringe verfügbare Anzahl an BRCA-Gentests im Kollektiv erlaubte keine aussagekräftige Auswertung bezüglich der Häufigkeit und der klinischen Konsequenzen einer Mutation in Verbindung mit einem triple-negativen Phänotyp. Für Fälle mit medullärer Histologie waren keine Gentestergebnisse im statistisch verwertbaren Umfang verfügbar. Eine belastbare Aussage bezüglich des Nutzens von BRCA-Gentests bei TNBC oder MDBC konnte nicht getroffen werden.

Eine deutsch-österreichische Studie untersuchte 100 TNBC-Fälle auf BRCA1- und BRCA2-Keimbahnmutation [11]. Wie in der vorgestellten Untersuchung enthielten die Einschlusskriterien keine Beschränkung hinsichtlich Alter und Familienanamnese der Teilnehmer. Insgesamt ließen sich bei 21% des Kollektivs BRCA1/2-Mutationen nachweisen. Ein positiver Befund korrelierte weder mit dem Alter der Patientinnen noch einer positiven Familienanamnese. Trotz der geringen Fallzahl, sprachen sich die Autoren aufgrund der Studienergebnisse für eine generelle BRCA-Mutationstestung bei TNBC-Fällen unabhängig von Alter und Familienanamnese aus.

Couch *et al.* untersuchten 1824 TNBC-Fälle auf Genmutationen, ebenfalls ohne Beschränkungen bezüglich Alter und Familienanamnese [38]. 14,6% der Probanden wiesen Genmutationen auf, davon 11,2% BRCA-Mutationen (BRCA1-Mutation 8.5% und BRCA2-Mutation 2.7%) [38]. TNBC-Fälle mit BRCA-Mutation waren signifikant jünger als jene ohne Mutation ($p < 0,001$). 5,5% der TNBC wurden nach dem 60. Lebensjahr diagnostiziert. Ein BRCA-Gentest entsprechend der NCCN-Leitlinien lediglich für Patientinnen jünger als 61 Jahre, hätte 9,5% der BRCA-Mutationsträger nicht erfasst. Auch in dieser Studie empfahlen die Autoren einen generellen BRCA-Gentest für TNBC unabhängig von Alter und Familienanamnese.

Die Ergebnisse einer griechischen Studie mit 403 TNBC-Patientinnen zeigten bei 16% eine BRCA1-Mutation [72]. Das Durchschnittsalter der Betroffenen betrug 39 Jahre. 36% der Fälle unter 40 Jahren und 27% der Fälle unter 50 Jahren hatten eine BRCA1-Mutation. Bei TNBC-Fällen mit positiver Familienanamnese lag die Rate bei 48%. Die Autoren sprachen sich für BRCA1-Mutationstests bei TNBC auch ohne positive Familienanamnese aus, da in dieser Gruppe ebenfalls BRCA1-Mutationen gefunden wurden.

Wong-Brown *et al.* kamen in ihrer Studie mit 774 Patienten zu vergleichbaren Schlüssen [77]. Hier lag das BRCA-Mutationsaufkommen bei 9,6%. Allerdings fand sich bei 59% der Mutationsträger keine positive Familienanamnese. In Konklusion wurde ebenfalls eine generelle BRCA-Testempfehlung bei TNBC ausgesprochen.

Iau *et al.* untersuchten 42 Fälle mit medullären Mammakarzinomen auf BRCA1-Mutation [78]. In drei Fällen lieferte der Test ein positives Ergebnis. Die Mutationsträgerinnen zeigten multiple positive Familienanamnesen für Mamma- und Ovarialkarzinome. Die große Mehrheit des Gesamtkollektivs wies im Gegensatz dazu eine negative Familienanamnese auf. Iau *et al.* sprachen sich gegen die Empfehlung eines Gentests bei medullären Karzinomen

ohne familiäre Vorbelastung aus. Auch hier lag, wie in der vorgestellten Studie, eine geringe Fallzahl und damit eine eingeschränkte Aussagekraft der Resultate vor.

In den diskutierten Studien lag der Anteil der BRCA-Mutationen zwischen 9% und 39%. Neben zum Teil niedrigen Fallzahlen als möglicher Grund für diese Diskrepanz, kommen ethnische Unterschiede zwischen den untersuchten Populationen in Betracht. Das zumeist retrospektive Studiendesign limitiert die Aussagekraft der Ergebnisse. Als entscheidende Ursache für die variierenden Resultate ist die uneinheitliche Falldefinition für TNBC anzusehen.

Gonzales-Angulo *et al.* konzentrierten sich in ihrer Untersuchung auf den klinischen Verlauf von 77 TNBC-Fällen mit und ohne BRCA-Mutation [76]. Bei einem Durchschnittsalter von 51 Jahren wiesen 19,5% der Teilnehmer BRCA-Mutationen auf (12 Fälle mit BRCA1; 3 Fälle mit BRCA2). Alle Patienten erhielten eine vergleichbare Therapie bestehend aus Chirurgie, Bestrahlung und adjuvanter Chemotherapie. Patienten mit BRCA-Mutation waren bei Diagnose signifikant jünger ($p < 0,005$). Bei einem durchschnittlichen Follow-up von 43 Monaten traten zu 42,9% Rezidive auf, unabhängig von Hormonrezeptor- und BRCA-Mutationsstatus. Insgesamt verstarben 45,5% der Teilnehmer. Die Rezidivfreiheit betrug nach fünf Jahren 51,7% bei Fällen ohne und 86,2% bei Fällen mit BRCA-Mutation (p -Wert 0,031). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 52,8% und 73,3% ($p < 0,225$). Aus diesen Ergebnissen lässt sich ein prognoseverbessernder Einfluss der BRCA-Mutation hinsichtlich des Disease-Free Survival ableiten, der in der vorgestellten Studie aufgrund mangelnder Fallzahlen nicht nachzuprüfen war. Auch Gonzales-Angulo *et al.* sprachen sich für einen BRCA-Genetest bei TNBC aus.

Tung *et al.* untersuchten den klinischen Verlauf von sporadischen TNBC ($n = 175$) im Vergleich zu Fällen mit BRCA1-Keimbahnmutation ($n = 89$) [79]. Alle Teilnehmer wurden im Laufe der Behandlung adjuvant chemotherapiert. BRCA1-Mutationsträger waren signifikant jünger als die Gruppe der sporadischen TNBC ($p < 0,0001$). Nach fünf Jahren waren 80,5% der Mutations-Trägerinnen und 76,9% der Nicht-Trägerinnen frei von Fernmetastasen ($p < 0,71$). Die Brustkrebs-spezifische Überlebensrate nach fünf Jahren lag bei 88,1% für Mutationsträgerinnen und bei 81,4% für mutationsfreie Patientinnen ($p < 0,15$). Unter konventioneller Chemotherapie waren die Überlebensraten somit nicht signifikant

unterschiedlich. Dies mag an den biologischen Ähnlichkeiten von BRCA1-assoziierten und sporadischen TNBC liegen. Zudem wirkt eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie nicht in Abhängigkeit der biologischen Unterschiede.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erbrachten eine signifikant häufige Koprävalenz von TNBC und BRCA1-Keimbahnmutation. Diese entsprechen den in der Fachliteratur wiedergegebenen Resultaten, erlauben jedoch keine Schlussfolgerungen hinsichtlich des Nutzens genereller Gentests für TNBC-Patientinnen.

In der vorgestellten Studie ließ sich *abgeschlossene Chemotherapieeinheit* sowohl für TNBC als auch MDBC nicht als signifikanter Faktor hinsichtlich Rezidivraten, Disease-Free Survival oder Gesamtüberleben identifizieren.

Zhang *et al.* untersuchten 160 Brustkrebspatienten zwischen 1999 bis 2012 [80]. Alle Teilnehmer erhielten im Beobachtungszeitraum neoadjuvante Chemotherapie, Chirurgie und adjuvante Radiotherapie. Pathologic complete response (pCR) ließ sich bei 15,6% des Gesamtkollektivs nachweisen. Von allen TNBC im Kollektiv (n = 36) zeigte sich bei 25% pCR. Rezidive wurden bei 8% der Patienten bestätigt. Insbesondere TNBC-Fällen ohne pCR neigten zu Rezidiven (p 0,025). Nur ein TNBC- und kein NTNBC-Fall aus der Gruppe mit pCR entwickelte ein Rezidiv. Die Autoren sprachen sich aufgrund der Studienergebnisse für eine intensiviertere Lokalthherapie bei triple-negativen Mammakarzinomen aus.

Bei einer Londoner Studie mit 1228 Brustkrebspatientinnen wurden TNBC (10%) im Vergleich zu NTNBC-Patientinnen häufiger chemotherapiert [14]. TNBC-Fälle, welche sowohl operiert als auch chemotherapiert wurden, zeigten das größte 5-Jahres-Überleben. Insgesamt war das Risiko zu versterben bei Fällen mit TNBC höher (HR = 1,69) als bei jenen mit NTNBC.

Eine chinesische Studie der Tianjin Medical University mit 428 operablen TNBC-Fällen veranschaulichte den Effekt einer medullären Histologie auf den klinischen Verlauf der Patientinnen [22]. Aus dem Gesamtkollektiv erhielten 88,9% adjuvante Chemotherapie nach den NCCN-Leitlinien. Fälle mit neoadjuvanter Chemotherapie und ohne mindestens 70-monatiges Follow-up nach Primärtherapie wurden von der Studie ausgeschlossen. Typisch-medulläre Karzinome zeigten mit 5,8% die geringste Rezidivrate. Im Vergleich dazu entwickelten 26,7% der invasiv-duktales und 38,2% der Karzinome anderer Histologien Rezidive (p 0,030). Adjuvante Chemotherapie reduzierte das Rezidivrisiko bei medullären

Karzinomen mit positivem Lymphknotenstatus von 66,7% auf 36,8% (p 0,016). Die Autoren sprachen sich aufgrund der signifikant unterschiedlichen Reaktionen auf adjuvante Chemotherapie für eine Histologie-orientierte Herangehensweise in der TNBC-Therapie aus. Die Fachliteratur zeigt tendenziell einen prognoseverbessernden Effekt neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie bei TNBC und MDBC. Die vorliegende Studie konnte diesbezügliche Aussagen weder bestärken noch entkräften.

Die hier vorgestellte Untersuchung betrachtete ein vergleichsweise großes Studienkollektiv über ein Zeitfenster von bis zu acht Jahren. Um die Fallzahlen in den Untergruppen möglichst hoch zu halten, wurden keine strengen Einschlusskriterien hinsichtlich Patientenalter, TNM-Klassifikation, Therapie oder Follow-up gesetzt. Die Datenerhebung erfolgte hinsichtlich der Variable *Chemotherapie* nicht getrennt nach adjuvanter und neoadjuvanter Applikation. Das Studienmodell war retrospektiv. Kausalitätszusammenhänge in Form von belastbaren Beweisen für oder gegen im Vorfeld aufgestellte Hypothesen konnten aus den verfügbaren Daten nicht erbracht werden.

Erklärend ist anzuführen, dass die analysierten Daten nicht eigenständig oder im Hinblick auf eventuell spätere Fragestellungen im Rahmen wissenschaftlicher Auswertung erhoben worden waren. Die zum Teil lückenhafte Dokumentation relevanter Information wirkte als limitierender Faktor auf die Studienergebnisse. Ferner waren die Fallzahlen für TNBC und MDBC, trotz des insgesamt großen Kollektivs, relativ gering. BRCA-Gentests wurden nur bei einem Bruchteil des Gesamtkollektivs und ohne standardisierte Auswahlkriterien durchgeführt. Die Aussagekraft der Resultate wurde angesichts der beschränkten Fallzahlen gemindert. Umso kleiner die Fallzahl, desto weniger repräsentativ ist zudem die Verteilung der Prognosefaktoren anzusehen. Darüber hinaus wiesen aufgrund des zeitlich begrenzten Studienfensters alle Teilnehmer ein unterschiedlich langes Follow-up auf. Nur ein Teil des Gesamtkollektivs konnte hinsichtlich des klinischen Verlaufs über einen längeren Zeitraum von mehreren Jahren beurteilt werden.

Keine der anfangs aufgestellten Nullhypothesen konnte im Rahmen der vorgestellten Studie widerlegt werden. Um die aufgeführten Thesen hinsichtlich der Einflüsse von BRCA-Keimbahnmutationen und Chemotherapie auf den klinischen Verlauf von TNBC und MDBC belastbar be- oder entkräften zu können, wäre ein prospektives Studiendesign mit höheren Fallzahlen angezeigt. Zum einen ermöglicht eine prospektive Untersuchung ein hinsichtlich

der Fragestellungen gelenktes Follow-up der Studienteilnehmer. Ferner würde die statistische Auswertung bezüglich des Nutzens einer Chemotherapie, unter Berücksichtigung individueller Gründe für oder gegen diesen Therapieansatz, aussagekräftiger. Variierende Krankheitsstadien, persönliche Patientenwünsche oder eventuelle Komorbidität flossen in der vorgestellten Studie nicht als Ko-Variablen in die Analyse ein. Des Weiteren erlaubt ein prospektives Studiendesign die Identifizierung möglicher Störfaktoren, welche die Auswahl der Brustkrebs-Patientinnen, die im Klinikum einen BRCA-Gentest erfahren, beeinflussen könnten.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigten, dass die bestehenden Dokumentationsstandards im Klinikalltag noch Raum zur Optimierung bieten. Speziell frei formulierte Passagen erwiesen sich teilweise als unvollständig oder schwer zu interpretieren. Eine (digitale) Datenerfassung nach vorgegebenen Klassifikationen bzw. Auswahloptionen könnte als zeitsparende und qualitätsverbessernde Maßnahme diskutiert werden. Besonders eine konsequente Erhebung der Familienanamnese und eine vollständige Darstellung durchgeführter Therapiemaßnahmen sind hierbei hervorzuheben. Nachfolgende wissenschaftliche Auswertungen würden somit vereinfacht und in ihrer Aussagekraft entscheidend verbessert. Mitarbeiter und Patienten würden von einer klar und zügig interpretierbaren Datenbank profitieren.

Mangels eindeutiger Vorgaben aus der wissenschaftlichen Literatur sollte die Entscheidung, für welche Patienten ein BRCA-Gentest durchgeführt wird, auf festgelegten Kriterien beruhen. Nur ein derart standardisiertes Vorgehen erlaubt in Zukunft die Entwicklung einer Empfehlung für oder wider generelle Gentests bei TNBC.

Die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse im Vergleich zur Literatur war zum Teil durch uneinheitliche Falldefinitionen für TNBC und MDBC erschwert. Diesbezüglicher wissenschaftlicher Konsens ist für Vergleichbarkeit und Aussagekraft zukünftiger Untersuchungen entscheidend.

6 Konklusion

Die statistisch signifikanten Studienergebnisse stellten sich wie folgt dar. Ein triple-negativer Phänotyp und eine medulläre Histologie traten gehäuft gemeinsam auf. TNBC zeigten bei Diagnose ein jüngeres Erkrankungsalter und höhere Tumorstadien. Für diesen Tumortyp fanden sich häufiger Rezidive und Fernmetastasen bei einem durchschnittlich kürzeren Disease-Free-Survival. Die Gesamtüberlebensrate war geringer. TNBC wiesen häufiger BRCA1-Keimbahnmutationen als die Vergleichsgruppe auf.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf von TNBC und MDBC ließ sich weder für BRCA-Mutation noch für abgeschlossene Chemotherapieeinheit nachweisen. Weiterführende prospektive Studien mit höheren Fallzahlen sind nötig, um die einflussreichsten Prognosefaktoren zu identifizieren und die effektivsten Therapieformen herauszuarbeiten. Die Entscheidung für oder wider einen generellen BRCA-Genetest verlangt ebenfalls weiterführende Untersuchungen.

7 Zusammenfassung der Studie

Material und Methode: Die vorliegende Studie erhob Daten von 1877 Brustkrebs-Patienten am Klinikum rechts der Isar, München. Studienteilnehmer waren alle Patienten mit invasivem Mammakarzinom, die zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2012 ihre Diagnose sowie entsprechende Therapie erhielten. Die Untersuchung zielte auf die Beschreibung des klinischen Verlaufs und die Bewertung möglicher Einflussfaktoren. Triple-negative (TNBC) und medulläre (MDBC) Mammakarzinome sowie potentielle Wechselwirkungen bei gleichzeitigem Auftreten wurden gesondert analysiert.

Ergebnisse: TNBC konnte als signifikanter Faktor hinsichtlich des Diagnosealters identifiziert werden. Bei positiver Familienanamnese auf Seiten der Mutter trat dieser Tumortyp signifikant häufiger auf als NTNBC. TNBC zeigten während der individuellen Beobachtungszeiträume signifikant häufiger Rezidive und sekundäre Fernmetastasen. Der Zeitraum Disease-Free Survival (DFS) war bei TNBC signifikant kürzer. Im Hinblick auf die Gesamtüberlebensrate zeigten TNBC im Vergleich zu NTNBC einen signifikant geringeren Wert. Karzinome mit medullärer Histologie wiesen verglichen mit nicht-medullären Tumoren im klinischen Verlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. BRCA1-Keimbahnmutationen traten bei TNBC im Vergleich zu NTNBC signifikant häufiger auf. Ein signifikanter Effekt auf die Prognose von TNBC und MDBC ließ sich im Rahmen der statistischen Auswertung weder für BRCA1/2-Mutationen noch für den Abschluss mindestens einer Chemotherapieeinheit nachweisen.

Schlussfolgerung: TNBC und MDBC traten gehäuft gemeinsam auf. TNBC zeigten bei Diagnose ein jüngeres Patientenalter und höhere Tumorstadien. Für diesen Tumortyp fanden sich häufiger Rezidive und Fernmetastasen bei einem durchschnittlich kürzeren DFS. Das Gesamtüberleben war geringer. TNBC wiesen häufiger BRCA1-Keimbahnmutationen als die Vergleichsgruppe auf. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf von TNBC und MDBC ließ sich weder für BRCA-Mutationen noch für den Abschluss mindestens einer Chemotherapieeinheit nachweisen. Weiterführende prospektive Studien mit höheren Fallzahlen sind nötig, um die einflussreichsten Prognosefaktoren zu identifizieren und die effektivsten Therapieformen herauszuarbeiten. Die Entscheidung für oder wider einen generellen BRCA-Gentest verlangt ebenfalls weiterführende Untersuchungen.

8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 55: Statistisch signifikante Ergebnisse der vorliegenden Studie

Unterpunkt	Beschreibung	Ergebnis
4.2	TNBC / MDBC: Ermittlung von Prävalenz und Koprävalenz	Die medulläre Histologie (MDBC) trat bei triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC) signifikant häufiger auf.
4.3.1.	Alter bei Diagnose	Für Patienten der Kategorien <i>triple-negatives Mammakarzinom ohne medulläre Histologie (TNBC – MDBC)</i> und <i>triple-negatives Mammakarzinom mit medullärer Histologie (TNBC + MDBC)</i> fand sich ein signifikant niedrigeres Alter bei Diagnose.
4.4.1	Familienanamnese	Im Vergleich zu nicht-triple-negativen Mammakarzinomen (NTNBC) wiesen triple-negative Tumoren (TNBC) signifikant häufiger eine positive Familienanamnese hinsichtlich Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen auf.
4.4.2	Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM)	Im Vergleich zu nicht-triple-negativen Mammakarzinomen (NTNBC) wiesen triple-negative Tumoren (TNBC) signifikant häufiger eine positive Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM) auf.
4.5.1	Lokalrezidivfrequenzen	Triple-negative Mammakarzinome (TNBC) wiesen signifikant häufiger Lokalrezidive auf.
4.5.2	Fernmetastasierungs- frequenzen	Triple-negative Mammakarzinome (TNBC) wiesen signifikant häufiger sekundär entstandene Fernmetastasen auf.
4.5.3	Disease-Free Survival	Das Disease-Free Survival (DFS) ist bei triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC) signifikant kürzer.
4.5.4	Gesamtüberleben	Das Gesamtüberleben war bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) signifikant geringer.
4.6.1	BRCA1- und/oder BRCA2- Keimbahnmutation	Bei nicht-medullären als auch bei medullären TNBC trat eine BRCA1- und/oder BRCA2-Keimbahnmutation signifikant häufiger auf als bei den Vergleichsgruppen. Das statistische Ergebnis beruht auf einer geringen Fallzahl.
4.6.2	BRCA1-Keimbahn- mutation	Bei TNBC trat eine BRCA1-Mutation signifikant häufiger auf als bei NTNBC. Für MDBC ergab sich ein p-Wert von 0,614. Somit folgte keine weitere Untersuchung von MDBC unter dem Aspekt BRCA1-Keimbahnmutation. Das statistische Ergebnis beruht auf einer geringen Fallzahl.
4.7.1	Nullhypothese 1: „Eine BRCA-Keimbahn-	- Rezidive traten bei TNBC signifikant häufiger auf.

	mutation erhöht die Rezidivrate bei TNBC oder MDBC nicht.“	- Die Regressionsanalyse brachte Triple-Negativität (<i>TNBC</i>) als bestimmenden Faktor bei der Rezidiventwicklung hervor.
4.7.4	Nullhypothese 4: „Chemotherapie senkt die Rezidivrate bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“	<ul style="list-style-type: none"> - Patientinnen mit TNBC schlossen signifikant häufiger eine Chemotherapie ab. - TNBC wiesen signifikant häufiger Rezidive als NTNBC auf. - TNBC mit abgeschlossener Chemotherapieeinheit wiesen signifikant häufiger Rezidive als NTNBC mit abgeschlossener Chemotherapieeinheit auf. - TNBC war der signifikante Faktor bei der Rezidiventwicklung. TNBC wiesen unabhängig vom Beobachtungszeitraum häufiger Rezidive auf als NTNBC.
4.7.6	Nullhypothese 6: „Chemotherapie vergrößert die Gesamtüberlebensrate bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“	Hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate konnte Triple-Negativität (<i>TNBC</i>) als signifikanter Faktor identifiziert werden. TNBC wiesen ein geringeres Gesamtüberleben als NTNBC auf.

Tabelle 56: Statistisch nicht-signifikante Ergebnisse der vorliegenden Studie

Unterpunkt	Beschreibung	Ergebnis
4.3.1	Alter bei Diagnose	Eine medulläre Histologie hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Alter bei Diagnose.
4.4.1	Familienanamnese	Ein statistischer Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und einer medullärer Histologie (<i>MDBC</i>) war nicht feststellbar.
4.4.2	Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM)	Ein statistischer Zusammenhang zwischen medullärer Histologie (<i>MDBC</i>) und FaM war nicht feststellbar.
4.5.1	Lokalrezidivfrequenzen	Die medulläre Histologie (<i>MDBC</i>) erwies sich nicht als signifikanter Faktor.
4.5.2	Fernmetastasierungs-frequenzen	Die medulläre Histologie (<i>MDBC</i>) erwies sich nicht als signifikanter Faktor.
4.5.3	Disease-Free Survival	Auf Grundlage der geringen verfügbaren Fallzahl konnte für medulläre Histologie keine Aussage bezüglich des DFS getroffen werden.
4.5.4	Gesamtüberleben	Einen Einfluss auf das Gesamtüberleben durch eine medulläre Histologie (<i>MDBC</i>) ließ sich statistisch nicht signifikant nachweisen.
4.6.2	BRCA1-Keimbahn-mutation	Für <i>MDBC</i> ergab sich kein statistisch signifikanter p-Wert. Das statistische Ergebnis beruht auf einer geringen Fallzahl.
4.6.3	BRCA2-Keimbahn-mutation	BRCA2-Keimbahnmutation stand in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zu Triple-Negativität (<i>TNBC</i>) oder medullärer Histologie (<i>MDBC</i>). Das statistische Ergebnis beruht auf einer geringen Fallzahl.
4.7.1	Nullhypothese 1: „Eine BRCA-Keimbahn-mutation erhöht die Rezidivrate bei <i>TNBC</i> oder <i>MDBC</i> nicht.“	BRCA1-Keimbahnmutation führt nicht zu vermehrten Rezidiven.
4.7.2	Nullhypothese 2: „BRCA-Keimbahn-mutation verkürzt das Disease-Free Survival (DFS) bei <i>TNBC</i> oder <i>MDBC</i> nicht.“	Auf Basis der verfügbaren Daten, konnte die Nullhypothese 2 nicht widerlegt werden.
4.7.3	Nullhypothese 3: „Eine BRCA-Keimbahn-mutation vermindert die Gesamtüberlebensrate bei <i>TNBC</i> oder <i>MDBC</i> nicht.“	Im Kollektiv der Patienten mit BRCA1-Gentest ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Testergebnis, Hormonrezeptorstatus und Overall Survival.
4.7.4	Nullhypothese 4: „Chemotherapie senkt	Eine abgeschlossene Chemotherapieeinheit war anhand der vorliegenden Daten kein signifikanter

	die Rezidivrate bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“	Faktor hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit.
4.7.5	Nullhypothese 5: „Chemotherapie verlängert das Disease-Free Survival bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“	<ul style="list-style-type: none"> - Das Disease-Free Survival war bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (<i>TNBC</i>) nicht signifikant kürzer. - Sowohl der Hormonrezeptorstatus als auch eine abgeschlossene Chemotherapieeinheit wirkten sich nicht signifikant auf die Dauer des Disease-Free Survival bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (<i>TNBC</i>) aus.
4.7.6	Nullhypothese 6: „Chemotherapie vergrößert die Gesamtüberlebensrate bei TNBC im Vergleich zu NTNBC nicht.“	Hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate konnte Triple-Negativität (<i>TNBC</i>) als signifikanter Faktor identifiziert werden. <i>TNBC</i> wiesen ein geringeres Gesamtüberleben als NTNBC auf. Eine abgeschlossene Chemotherapieeinheit zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben bei TNBC oder NTNBC.

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hormonrezeptorstatus nach Fallzahl und Follow-up	17
Tabelle 2: Frequenzanalyse für triple-negatives Mammakarzinom (TNBC) und medulläres Mammakarzinom (MDBC); statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	17
Tabelle 3 : Frequenzanalyse für medulläres Mammakarzinom (MDBC) und triple-negatives Mammakarzinom (TNBC); statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert.....	17
Tabelle 4: Patientengruppen nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie ...	18
Tabelle 5: Verteilung des Prognosefaktors <i>Alter bei Diagnose</i> für TNBC und MDBC; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	19
Tabelle 6: Regressionsanalyse für triple-negativen Phänotyp, medullärer Histologie und Alter bei Diagnose	21
Tabelle 7: Verteilung des Prognosefaktors <i>Tumorstatus</i> für TNBC und MDBC.....	22
Tabelle 8: Verteilung des Prognosefaktors <i>Lymphknotenstatus</i> für TNBC und MDBC	23
Tabelle 9: Verteilung des Prognosefaktors <i>Metastasenstatus</i> für TNBC und MDBC	24
Tabelle 10: Verteilung des Prognosefaktors <i>Grading</i> für TNBC und MDBC	25
Tabelle 11: Familienanamnese nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	26
Tabelle 12: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie nach Familienanamnese; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	26
Tabelle 13: Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM) nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	27
Tabelle 14: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie nach Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM); statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	27
Tabelle 15: Relatives Risiko (RR) für Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM) bei triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie	28
Tabelle 16: Frequenzanalyse Hormonrezeptortstatus entschlüsselt nach Familienanamnese auf Seiten der Mutter (FaM)	29
Tabelle 17: Familienanamnese auf Seiten des Vaters (FaV) nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	30
Tabelle 18: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie nach Familienanamnese auf Seiten des Vaters (FaV); statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	30
Tabelle 19: Familienanamnese auf Seiten der Kinder / Geschwister (FaKG) nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert.....	31

Tabelle 20: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie nach Familienanamnese auf Seiten der Seiten der Kinder / Geschwister (FaKG); statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert.....	31
Tabelle 21: Lokalrezidivfrequenz nach triple-negativer Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	32
Tabelle 22: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie mit Lokalrezidivfrequenz; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	32
Tabelle 23: Metastasierungsfrequenz nach triple-negativem Phänotyp und medullärer Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	33
Tabelle 24: Triple-negativer Phänotyp und medulläre Histologie mit Metastasierungsfrequenz; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	33
Tabelle 25: Unabhängiger t-Test für Hormonrezeptorstatus, Zeitraum bis zum Auftreten sekundärer Fernmetastasen	34
Tabelle 26: Unabhängiger t-Test für Hormonrezeptorstatus, medulläre Histologie, Disease-Free Survival.....	35
Tabelle 27: Überleben nach Hormonrezeptorstatus und Histologie für den gesamten Beobachtungszeitraum; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	38
Tabelle 28: Überleben > 1 Jahr nach Diagnose nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	38
Tabelle 29: Überleben > 2 Jahre nach Diagnose nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	39
Tabelle 30: Überleben > 5 Jahre nach Diagnose nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	40
Tabelle 31: BRCA-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	42
Tabelle 32: Hormonrezeptorstatus und Histologie mit BRCA-Gentest; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	42
Tabelle 33: BRCA1-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	43
Tabelle 34: Hormonrezeptorstatus und Histologie mit BRCA1-Gentest; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	43
Tabelle 35: Unabhängiger t-Test für BRCA1-Gentest und Alter bei Diagnose	44
Tabelle 36: BRCA2-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Histologie; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	44
Tabelle 37: Hormonrezeptorstatus und Histologie mit BRCA2-Gentest; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	45

Tabelle 38: Unabhängiger t-Test für BRCA2-Gentest und Alter bei Diagnose	45
Tabelle 39: Rezidivfrequenz nach Hormonrezeptorstatus; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	46
Tabelle 40: BRCA1-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Rezidiv	46
Tabelle 41: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, BRCA1-Gentest und Rezidiv	47
Tabelle 42: Hormonrezeptorstatus nach Überleben; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert.....	48
Tabelle 43: BRCA1-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Überleben.....	49
Tabelle 44: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, BRCA1-Mutation und Overall Survival.....	49
Tabelle 45: Hormonrezeptorstatus nach Überleben für Patienten mit BRCA2-Gentest; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	50
Tabelle 46: BRCA2-Gentest nach Hormonrezeptorstatus und Überleben.....	51
Tabelle 47: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, BRCA2-Mutation und Overall Survival.....	51
Tabelle 48: Frequenzanalyse für abgeschlossene Chemotherapieeinheit nach Hormonrezeptorstatus; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	52
Tabelle 49: Frequenzanalyse für Rezidiv nach Hormonrezeptorstatus; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert	53
Tabelle 50: Frequenzanalyse für Rezidiv nach Hormonrezeptorstatus bei abgeschlossener Chemotherapieeinheit; statistische Analyse Chi-Square-Test (CHT) p-Wert.....	53
Tabelle 51: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, CTX und Rezidiventwicklung	54
Tabelle 52: Unabhängiger t-Test für Hormonrezeptorstatus und Disease-Free Survival	55
Tabelle 53: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, abgeschlossene Chemotherapieeinheit und Disease-Free Survival.....	55
Tabelle 54: Regressionsanalyse für Hormonrezeptorstatus, abgeschlossene Chemotherapieeinheit und Overall Survival.....	56
Tabelle 55: Statistisch signifikante Ergebnisse der vorliegenden Studie	72
Tabelle 56: Statistisch nicht-signifikante Ergebnisse der vorliegenden Studie	74

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter bei Diagnose für <i>NTNBC / TNBC – MDBC</i>	20
Abbildung 2: Alter bei Diagnose für <i>NMDBC / MDBC – TNBC</i>	20
Abbildung 3: Alter bei Diagnose für <i>Nicht TNBC + MDBC / TNBC + MDBC</i>	20
Abbildung 4: Verteilung des Prognosefaktors <i>Tumorstatus</i> für TNBC und MDBC; x-Achse = Tumorstatus, y-Achse = Prozent	22
Abbildung 5: Verteilung des Prognosefaktors <i>Lymphknotenstatus</i> für TNBC und MDBC; x- Achse = Lymphknotenstatus, y-Achse = Prozent	23
Abbildung 6: Verteilung des Prognosefaktors <i>Metastasenstatus</i> für TNBC und MDBC; x-Achse = Metastasenstatus, y-Achse = Prozent	24
Abbildung 7: Verteilung des Prognosefaktors <i>Grading</i> für TNBC und MDBC; x-Achse = Grading, y-Achse = Prozent.....	25
Abbildung 8: Follow-up für <i>NTNBC und TNBC</i> ; x-Achse = Hormonrezeptorstatus, y-Achse = Follow-up in Monaten.....	36
Abbildung 9: Follow-up für <i>NTNBC und TNBC – MDBC</i> ; x-Achse = Hormonrezeptorstatus, y- Achse = Follow-up in Monaten	36
Abbildung 10: Follow-up für <i>NMDBC und MDBC – TNBC</i> ; x-Achse = Histologie, y-Achse = Follow-up in Monaten.....	37
Abbildung 11: Follow-up für <i>Nicht TNBC + MDBC und TNBC + MDBC</i> ; x-Achse = Hormonrezeptorstatus / Histologie, y-Achse = Follow-up in Monaten	37
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve / Kum. Überleben bei TNBC und <i>NTNBC</i>	41
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve / Kum. Überleben bei TNBC und <i>NTNBC</i> ohne abgeschlossene Chemotherapieeinheit.....	57
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve / Kum. Überleben bei TNBC und <i>NTNBC</i> mit abgeschlossener Chemotherapieeinheit	58

11 Literaturverzeichnis

1. Chavez KJ, Garimella SV, Lipkowitz S. Triple negative breast cancer cell lines: one tool in the search for better treatment of triple negative breast cancer. *Breast disease*. 2010;32(1-2):35-48.
2. Mammazentrum Hamburg. Was ist eigentlich ein dreifach negativer Brustkrebs oder ein triple-negatives Mammakarzinom? 2015 [Available from: <http://www.senolog.de/was-ist-eigentlich-ein-dreifach-negativer-brustkrebs-oder-ein-triple-negatives-mammakarzinom/>].
3. Taghian A, El-Ghamry MN, Merajver SD. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. 2015 [Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?source=machineLearning&search=breastcancer&selectedTitle=1%7E150§ionRank=1&anchor=H528513260#H528513260>].
4. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *International journal of women's health*. 2012;4:511-20.
5. Robert Koch Institut. Brustkrebs (Mammakarzinom) Berlin: Zentrum für Krebsregisterdaten; 2013 [Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html].
6. Moran MS. Should triple-negative breast cancer (TNBC) subtype affect local-regional therapy decision making? *American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting*. 2014:e32-6.
7. Anders CK, Carey LA. Epidemiology, risk factors and the clinical approach to ER/PR negative, HER2-negative (Triple-negative) breast cancer. 2015 [Available from: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-and-the-clinical-approach-to-er-pr-negative-her2-negative-triple-negative-breast-cancer?source=see_link§ionName=Molecular+classification+of+triple-negative+breast+cancer&anchor=H493962740#H493962740].
8. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
9. Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, Pienkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Medical oncology*. 2013;30(1):388.
10. Liu Y, Xin T, Huang DY, Shen WX, Li L, Lv YJ, Jin YH, Song XW, Teng C, Jiang QY. Prognosis in very young women with triple-negative breast cancer: retrospective study of 216 cases. *Medical oncology*. 2014;31(12):222.
11. Muendlein A, Rohde B, Gasser K, Haid A, Rauch S, Kinz E, Drexel H, Hofmann W, Schindler V, Kapoor R, Decker T, Lang AH. Evaluation of BRCA1/2 mutational status among German and Austrian women with triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015. doi:10.1007/s00432-015-1986-2.
12. Foulkes W, Smith I, Reis-Filho J. Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363:1938-1948.
13. Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(3):627-36.
14. Pal S, Luchtenborg M, Davies EA, Jack RH. The treatment and survival of patients with triple negative breast cancer in a London population. *SpringerPlus*. 2014;3:553.
15. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8-16.
16. Esserman LJ, Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. 2014 [Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?source=see_link].

17. Palomba G, Budroni M, Olmeo N, Atzori F, Ionta MT, Pisano M, Tanda F, Cossu A, Palmieri G. Triple-negative breast cancer frequency and type of mutation: Clues from Sardinia. *Oncol Lett*. 2014;7(4):948-52.
18. Phipps AI, Buist DS, Malone KE, Barlow WE, Porter PL, Kerlikowske K, Li CL. Family history of breast cancer in first-degree relatives and triple-negative breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(3):671-8.
19. Rummel S, Varner E, Shriver CD, Ellsworth RE. Evaluation of BRCA1 mutations in an unselected patient population with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013(137:119–125).
20. Qiu JD, Xue XY, Li R, Wang JD. Clinicopathological features and prognosis of triple-negative breast cancer: a comparison between younger (<60) and elderly (>=60) patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015.
21. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need. *The oncologist*. 2011;16 Suppl 1:1-11.
22. Zhang J, Wang Y, Yin Q, Zhang W, Zhang T, Niu Y. An associated classification of triple negative breast cancer: the risk of relapse and the response to chemotherapy. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2013;6(7):1380-91.
23. Steward L, Conant L, Gao F, Margenthaler JA. Predictive factors and patterns of recurrence in patients with triple negative breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(7):2165-71.
24. Foukakis T, Bergh J. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. 2014. [Available from: <http://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-early-non-metastatic-breast-cancer>].
25. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, Czene K. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):4014-21.
26. Jiao Q, Wu A, Shao G, Peng H, Wang M, Ji S, Liu P, Zhang J. The latest progress in research on triple negative breast cancer (TNBC): risk factors, possible therapeutic targets and prognostic markers. *Journal of thoracic disease*. 2014;6(9):1329-35.
27. Adami HO, Malmer B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1986;315(9):559.
28. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 2009;4(11):e7695.
29. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, van der Geest LG, Janssen-Heijnen ML, Dekkers OM, van de Velde CJ, Westendorp RG. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):801.
30. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L; Uppsala/Orebro Breast Cancer Group. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med*. 2006;3(3):e25.
31. Lakshmaiah KC, Das U, Suresh TM, Lokanatha D, Babu GK, Jacob LA, Babu S. A study of triple negative breast cancer at a tertiary cancer care center in southern India. *Annals of medical and health sciences research*. 2014;4(6):933-7.
32. American Joint Committee on Cancer. Breast Cancer Staging. 2009. Date accessed: 06.07.2015. [Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastLarge.pdf>].
33. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181.
34. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(1):199-204.
35. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997;349(9069):1864-7.

36. Chia S. Prognostic and predictive factors in metastatic breast cancer. 2014 [Available from: http://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-metastatic-breast-cancer?source=see_link].
37. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403.
38. Couch F J, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, Olson JE, Godwin AK, Pankratz VS, Olswold C, Slettedahl S, Hallberg E, Guidugli L, Davila JI, Beckmann MW, Janni W, Rack B, Ekici AB, Slamon DJ, Konstantopoulou I, Fostira F, Vratimos A, Fountzilas G, Pelttari LM, Tapper WJ, Durcan L, Cross SS, Pilarski R, Shapiro CL, Klemp J, Yao S, Garber J, Cox A, Brauch H, Ambrosone C, Nevanlinna H, Yannoukakos D, Slager SL, Vachon CM, Eccles DM, Fasching PA. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414.
39. Bleiweiss IJ. Pathology of breast cancer. 2013. [Available from: http://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer?source=see_link]
40. Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF, Jr., Zarbo RJ, Boyd JC, Simpson JF, Weiss LM. Medullary carcinoma of the breast: interobserver variability in histopathologic diagnosis. *Mod Pathol*. 1995;8(1):31-8.
41. Wargotz ES, Silverberg SG. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with appraisal of current diagnostic criteria. *Human pathology*. 1988;19(11):1340-6.
42. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology*. 2002;34(4):309-14.
43. Huober J, Gelber S, Goldhirsch A, Coates AS, Viale G, Ohlschlegel C, Price KN, Gelber RD, Regan MM, Thürlimann B. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(11):2843-51.
44. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(4):1040-7.
45. Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft. 2012 [Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf].
46. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(12):1111-20.
47. Welch PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Human molecular genetics*. 2001;10(7):705-13.
48. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, Evans DG, Izatt L, Eeles RA, Adlard J, Davidson R, Eccles D, Cole T, Cook J, Brewer C, Tischkowitz M, Douglas F, Hodgson S, Walker L, Porteous ME, Morrison PJ, Side LE, Kennedy MJ, Houghton C, Donaldson A, Rogers MT, Dorkins H, Miedzybrodzka Z, Gregory H, Eason J, Barwell J, McCann E, Murray A, Antoniou AC, Easton DF; EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(11):812-22.
49. Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast cancer research : BCR*. 1999;1(1):14-7.
50. King MC, Levy-Lahad E, Lahad A. Population-Based Screening for BRCA1 and BRCA2. *Jama*. 2014;312(11):1091-1092.
51. Moran MS. Should triple-negative breast cancer (TNBC) subtype affect local-regional therapy decision making? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e32.
52. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, Rhoads K, Chan S, Leedom T, King R, McLennan J, Crawford B, Kelly Marcom P, Shelley Hwang E. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(10):3254-8.

53. Palomba G, Budroni M, Olmeo N, Atzori F, Ionta MT, Pisano M, Tanda F, Cossu A, Palmieri G. Triple-negative breast cancer frequency and type of mutation: Clues from Sardinia. *Oncol Lett*. 2014;7(4):948-52.
54. Gross E, Arnold N, Pfeifer K, Bandick K, Kiechle M. Identification of specific BRCA1 and BRCA2 variants by DHPLC. *Hum Mutat*. 2000 Oct;16(4):345-53.
55. Maksimenko J, Irmejs A, Nakazawa-Miklasevica M, Melbarde-Gorkusa I, Trofimovics G, Gardovskis J, Miklasevics E. Prognostic role of BRCA1 mutation in patients with triple-negative breast cancer: "A higher proportion of *BRCA1* mutation non-carriers experienced distant recurrence compared with that of mutation carriers ($P<0.03$). *BRCA1* mutation carriers had a significantly higher BCS than non-carriers (94.9 vs. 76.9%; $P<0.02$). In the univariate analyses, *BRCA1*-positive status was associated with decreased risk of distant recurrence (HR, 0.228; 95% CI, 0.052-0.997; $P<0.049$) and breast cancer-specific mortality (HR, 0.209; 95% CI, 0.048-0.902; $P<0.036$). In the multivariate analysis Cox proportional-hazards model, *BRCA1*-positive status was an independent favorable prognostic factor for distant recurrence-free survival (HR, 3.301; 95% CI, 1.102-9.893; $P<0.033$)."
Oncol Lett. 2014 Jan;7(1):278-284.
56. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1997;71(5):800-9.
57. Wörmann B, Aebi S, Greil R, Harbeck N, Overkamp F, Rick O, Samonigg H, Possinger K. Mammakarzinom der Frau - Leitlinien: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie; 2013 [Available from: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>].
58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
59. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, Martino S, Perez EA, Muss HB, Norton L, Hudis C, Winer EP. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *Jama*. 2006;295(14):1658-67.
60. Deutsche Krebsgesellschaft. Chemotherapie bei Brustkrebs. 2016 [Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/therapie/chemotherapie.html>].
61. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, Blohmer JU, Jackisch C, Paepke S, Gerber B, Zahm DM, Kümmel S, Eidtmann H, Klare P, Huober J, Costa S, Tesch H, Hanusch C, Hilfrich J, Khandan F, Fasching PA, Sinn BV, Engels K, Mehta K, Nekljudova V, Untch M. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):747-56.
62. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, Hess KR, Stec J, Ayers M, Wagner P, Morandi P, Fan C, Rabiul I, Ross JS, Hortobagyi GN, Pusztai L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678-85.
63. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-81.
64. Sikov WM, Wolff AC. Neoadjuvant therapy for breast cancer: Rationale, pretreatment evaluation, and therapeutic options. 2014 [Available from: http://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-breast-cancer-rationale-pretreatment-evaluation-and-therapeutic-options?source=see_link§ionName=Triple-negative+breast+cancer&anchor=H89686158#H89686158]
65. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Jr., Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable

- breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2019-27.
66. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(2):CD002747.
 67. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. disease-free survival . Bethesda, MD. 2015 [Available from: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=44023>].
 68. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. overall survival rate . Bethesda, MD. 2015 [Available from: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=44070>].
 69. Duffy MJ, McGowan PM, Crown J. Targeted therapy for triple-negative breast cancer: where are we? *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012;131(11):2471-7.
 70. Raghav KP, Hernandez-Aya LF, Lei X, Chavez-Macgregor M, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Sahin A, Do KA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Impact of low estrogen/progesterone receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple negative breast cancers. *Cancer*. 2012;118(6):1498-506.
 71. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 2012;118(22):5463-72.
 72. Fostira F, Tsitlaidou M, Papadimitriou C, Pertesi M, Timotheadou E, Stavropoulou AV, Glentis S, Bournakis E, Bobos M, Pectasides D, Papakostas P, Pentheroudakis G, Gogas H, Skarlos P, Samantas E, Bafaloukos D, Kosmidis PA, Koutras A, Yannoukakos D, Konstantopoulou I, Fountzilias G. Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple- negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012. doi: 10.1007/s10549-012-2021-9.
 73. Liedtke C, Hess KR, Karn T, Rody A, Kiesel L, Hortobagyi GN, Pusztai L, Gonzalez-Angulo AM. The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(2):591-9.
 74. Deutschen Gesellschaft für Senologie eV. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2012 [Available from: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Kurzversion.pdf>].
 75. Sharma P, Klemp JR, Kimler BF, Mahnken JD, Geier LJ, Khan QJ. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(3):707-14.
 76. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, Lanchbury JS, Stemke-Hale K, Hennessy BT, Arun BK, Hortobagyi GN, Do KA, Mills GB, Meric-Bernstam F. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):1082-9.
 77. Wong-Brown MW, Meldrum CJ, Carpenter JE, Clarke CL, Narod SA, Jakubowska A, Rudnicka H, Lubinski J, Scott RJ. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(1):71-80.
 78. Iau PT, Marafie M, Ali A, Sng JH, Macmillan RD, Pinder S, Denley HE, Ellis IO, Wenzyc P, Scott N, Cross G, Blamey RW. Are medullary breast cancers an indication for BRCA1 mutation screening? A mutation analysis of 42 cases of medullary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85(1):81-8.
 79. Tung N, Gaughan E, Hacker MR, Lee LJ, Alexander B, Poles E, Schnitt SJ, Garber JE. Outcome of triple negative breast cancer: comparison of sporadic and BRCA1-associated cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(1):175-82.
 80. Zhang C, Wang S, Israel HP, Yan SX, Horowitz DP, Crockford S, Gidea-Addeo D, Clifford Chao KS, Kalinsky K, Connolly EP. Higher locoregional recurrence rate for triple-negative breast cancer following neoadjuvant chemotherapy, surgery and radiotherapy. *SpringerPlus*. 2015;4:386.